

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 726**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2017 E 17165566 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3228305**

54 Título: **Composiciones tópicas que contienen glicosaminoglicanos reticulados**

30 Prioridad:

08.04.2016 US 201662319847 P

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

28.07.2020

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**FASSIH, ALI;
PATURI, JYOTSNA y
WANGARI-TALBOT, JANET**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 775 726 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 tópicas que contienen glicosaminoglicanos reticulados

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona composiciones tópicas que comprenden glicosaminoglicanos sulfatados reticulados y métodos para elaborar y usar los mismos para tratar la piel, por ejemplo, para signos de envejecimiento de la piel.

10

Antecedentes de la invención

Los glicosaminoglicanos, o GAG, son polisacáridos de alto peso molecular de origen natural. Están presentes en el cartílago humano, los fluidos articulares y el tejido de la piel. Desempeñan papeles en varios procesos biológicos en el cuerpo, como la hidratación y la lubricación de los tejidos. El sulfato de condroitina, por ejemplo, es un glicosaminoglicano sulfatado que es un copolímero de N-acetil-D-galactosamina y ácido D-glucurónico. Se usa comúnmente para tratar trastornos de las articulaciones como un suplemento oral, inyectable o crema tópica. El sulfato de heparán, el sulfato de queratina y el sulfato de dermatán son otros glicosaminoglicanos sulfatados conocidos.

20

Sería deseable administrar sulfato de condroitina y otros glicosaminoglicanos sulfatados para tratar afecciones cosméticas de la piel, como signos de envejecimiento o piel seca, mediante administración tópica, lo cual es conveniente e indoloro. Sin embargo, el estrato córneo de la piel de los mamíferos presenta una barrera formidable para la penetración. La capacidad de una sustancia para penetrar a través de la piel está inversamente relacionada con el grosor de la capa del estrato córneo y el tamaño de la sustancia. Las moléculas poliméricas grandes son difíciles de administrar por vía tópica. Además, los grupos sulfato cargados negativamente de los glicosaminoglicanos sulfatados también reducen sus eficiencias de penetración en la piel.

25

Ahora se han identificado composiciones y métodos para la administración tópica de glicosaminoglicanos sulfatados en forma de nanopartículas reticuladas. También se proporcionan métodos para tratar la piel usando tales composiciones. Las nanopartículas de glicosaminoglicano sulfatado reticulado son capaces de penetrar eficazmente en la piel por sí solas o como un sistema de administración de otros agentes activos.

30

La EP 2366386 A1 describe un sistema para administrar ingredientes activos que comprenden nanopartículas. La JP 2007252212 describe un método para producir composiciones que comprenden sulfato de condroitina, taurina o colágeno. La US 2010/0098764 A1 describe formulaciones de gel de polisacárido que incluyen por lo menos un inhibidor de la degradación de polisacáridos.

35

Sumario de la invención

40

La presente invención proporciona una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias. La presente invención también proporciona una composición tópica que comprende un ingrediente activo cosméticamente aceptable transportado en una matriz que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.

45

La presente invención proporciona además un método para tratar signos de envejecimiento de la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento para signos de envejecimiento de la piel una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias. El método para tratar los signos del envejecimiento de la piel puede ser cosmético. Alternativamente, el método para tratar los signos del envejecimiento de la piel puede ser terapéutico.

50

La invención también proporciona un método para hidratar la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento de hidratación una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias. El método para hidratar la piel puede ser cosmético. Alternativamente, el método para hidratar el envejecimiento de la piel puede ser terapéutico.

55

60 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la invención.

Como se usa en la presente, "aplicar tópicamente" significa colocar o esparcir directamente sobre la piel

65

externa, el cuero cabelludo o el cabello, por ejemplo, mediante el uso de las manos o un aplicador como una toallita, rodillo o espray.

Como se usa en la presente, "cosméticamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para su uso en contacto con los tejidos (por ejemplo, la piel o el cabello) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o similares indebidas.

Como se usa en la presente, un "agente activo cosméticamente aceptable" es un compuesto (sintético o natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel o el cabello.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para tratar signos de envejecimiento de la piel. Como se usa en la presente, los "signos de envejecimiento de la piel" incluyen la presencia de líneas y arrugas, pérdida de elasticidad, piel desigual, y manchas. En una realización particularmente preferida, el signo del envejecimiento es la presencia de líneas y arrugas y/o la pérdida de elasticidad.

Como se usa en la presente, "tratar los signos de envejecimiento de la piel" se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia o signos del envejecimiento de la piel descritos anteriormente.

Como se usa en la presente, "arruga" incluye líneas finas, arrugas finas o arrugas gruesas. Los ejemplos de arrugas incluyen, pero no están limitados a, líneas finas alrededor de los ojos (por ejemplo, "patas de gallo"), arrugas en la frente y las mejillas, arrugas en el ceño y líneas de risa alrededor de la boca.

Como se usa en la presente, "pérdida de elasticidad" incluye la pérdida de elasticidad o integridad estructural de la piel o el tejido incluyendo, pero no limitado a, tejido flojo, laxo y suelto. La pérdida de elasticidad o integridad de la estructura del tejido puede ser el resultado de una serie de factores incluyendo, pero no limitados a, enfermedades, envejecimiento, cambios hormonales, traumas mecánicos, daños ambientales o el resultado de una aplicación de productos, como productos cosméticos o farmacéuticos, al tejido.

Como se usa en la presente, "piel desigual" significa una afección de la piel asociada con pigmentación difusa o moteada, que puede clasificarse como hiperpigmentación, como hiperpigmentación posinflamatoria.

Como se usa en la presente, "manchas" significa una afección de la piel asociada con enrojecimiento o eritema.

Como se usa en la presente, "cosmético" se refiere a una sustancia o preparación embellecedora que conserva, restaura, otorga, simula o mejora la apariencia de la belleza corporal o parece mejorar la belleza o la juventud, específicamente en lo que se refiere a la apariencia del tejido o la piel..

Como se usa en la presente, "cantidad cosméticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activa suficiente para tratar uno o más signos de envejecimiento de la piel, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad cosméticamente eficaz del compuesto o composición variará con la afección particular que se está tratando, la edad y la condición física del usuario final, la gravedad de la condición que se está tratando/previendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto específico o producto/composición empleados, el portador cosméticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.

Las composiciones de la invención también son útiles para tratar la piel que necesita hidratación. Como se usa en la presente, "piel que necesita hidratación" significa una piel que, pero no está limitado a, carece de humedad, carece de sebo, está agrietada, seca, con picazón, escamosa, xerodérmica, deshidratada, carece de flexibilidad, carece de luminosidad, es opaca, o carece de lípidos.

A menos que se indique lo contrario, un porcentaje o concentración se refiere a un porcentaje o concentración en peso (es decir, % (P/P)). A menos que se indique lo contrario, todos los intervalos incluyen los puntos finales, por ejemplo, "de 4 a 9" incluye los puntos finales 4 y 9.

Preferiblemente, los tamaños de partícula de glicosaminoglicano sulfatado reticulado se miden usando SEM.

Glicosaminoglicanos sulfatados

La composición comprende uno o más glicosaminoglicanos sulfatados que están reticulados de acuerdo con la invención. Los sustratos de glicosaminoglicano utilizados para crear el glicosaminoglicano sulfatado reticulado pueden seleccionarse del grupo que consiste de sulfato de condroitina, sulfato de heparán, sulfato de dermatán y sulfato de queratán. Se pueden usar mezclas de los anteriores.

El glicosaminoglicano sulfatado reticulado puede estar total o parcialmente reticulado. También puede usarse una mezcla de glicosaminoglicanos sulfatados lineales y reticulados.

En una realización, el glicosaminoglicano sulfatado reticulado es sulfato de condroitina reticulado.

El sulfato de condroitina se deriva de bacterias. Los ejemplos de sulfato de condroitina derivado de bacterias incluyen MYTHOCONDRO®, disponible comercialmente de Gnosis S.p.A. El sulfato de condroitina derivado de bacterias puede preferirse como un ingrediente cosméticamente aceptable porque su uso evita el uso y las pruebas en animales.

El glicosaminoglicano sulfatado reticulado está reticulado con un catión monovalente, divalente o trivalente, o cualquier especie catiónica que comprende iones monovalentes o trivalentes. En una realización, el glicosaminoglicano sulfatado reticulado se reticula con un ion seleccionado del grupo que consiste de iones de calcio, iones de estroncio e iones de magnesio. En particular, el glicosaminoglicano sulfatado reticulado puede comprender iones de calcio.

El glicosaminoglicano sulfatado reticulado puede elaborarse mediante una variedad de métodos. Por ejemplo, puede elaborarse mediante titulación gota a gota de una solución que contiene el ion deseado en una solución del glicosaminoglicano sulfatado con mezcla continua. El glicosaminoglicano sulfatado puede disolverse en agua o solución salina tamponada con fosfato. Se añade lentamente una sal que contiene el ion deseado con agitación constante hasta que se logra una suspensión turbia.

El grado de reticulación y el tamaño de partícula pueden ajustarse controlando el pH de la mezcla y la velocidad de mezclado. Como tal, la reticulación puede alterarse variando el entorno de pH en uso, como con la penetración intradérmica. En una realización, las partículas se des-reticulan cuando se varía el entorno de pH de la piel, liberando contenidos de la partícula a la piel.

En una realización, el glicosaminoglicano sulfatado reticulado está en forma de nanopartículas. En una realización, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10 µm. En otra realización, las nanopartículas tienen un tamaño de partícula de aproximadamente 500 nm a aproximadamente 5 µm.

En una realización, la composición tópica comprende glicosaminoglicano sulfatado reticulado como ingrediente activo por sí mismo.

Agentes activos cosméticamente aceptables

También puede usarse en la composición cualquier agente activo cosméticamente aceptable. Puede cargarse en el glicosaminoglicano sulfatado reticulado o presentarse por separado en la composición tópica.

En una realización particular, el agente activo cosméticamente aceptable se carga en glicosaminoglicano sulfatado reticulado, que forma una matriz polimérica. Esto permite que el sulfato de condroitina reticulado funcione como un sistema de administración para el agente activo.

El agente activo cosméticamente aceptable puede cargarse en el glicosaminoglicano sulfatado reticulado mediante atrapamiento.

El agente activo cosméticamente aceptable puede cargarse en el glicosaminoglicano sulfatado reticulado mediante unión iónica.

En una realización, el agente activo cosméticamente aceptable puede ser un agente que contiene sulfato que está reticulado iónicamente con la matriz polimérica de sulfato de condroitina.

Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que el sulfato de condroitina reticulado puede ayudar en la administración de agentes activos cosméticamente aceptables a través de la piel y preferiblemente estructuras foliculares dentro de la piel dado el intervalo de tamaño de las partículas reticuladas. Este intervalo de tamaño es ideal para la permeación en apéndices foliculares y logra beneficios de liberación sostenida con el tiempo.

Los agentes activos cosméticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agentes antiacné, agentes de control del brillo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, surfactantes, cremas hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, agentes reafirmantes, agentes anti-callosos, agentes para el acondicionamiento del cabello y/o la piel, y otros glicosaminoglicanos como el ácido hialurónico.

La cantidad de agente cosméticamente activo en la composición puede variar de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 20% en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente el 0,005% a aproximadamente el 10% en peso de la composición, como de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5% en peso de la composición.

El agente activo cosméticamente aceptable puede seleccionarse, por ejemplo, de hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, carotenoides de D-pantenol, retinoides como retinol y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas como lacasa, inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas como los estrógenos, esteroides como la hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como el cloruro de cobre, péptidos como la argirelina, syn-ake y los que contienen cobre, coenzima Q10, aminoácidos como la prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2, extractos naturales como el aloe vera, matricaria, avena, eneldo, mora, árbol de la princesa, resorcinol como el 4-hexil resorcinol, curcuminoides y derivados y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de vitaminas incluyen, pero no están limitados a, vitamina A, vitamina B como la vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K y diferentes formas de vitamina E como alfa, beta, gamma o delta tocoferoles o sus mezclas y derivados de los mismos.

Los ejemplos de hidroxiácidos incluyen, pero no están limitados a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetilcisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbil palmitato y ascorbil polipéptido). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de tales extractos naturales incluyen semillas de uva, té verde, corteza de pino y propóleos.

Composiciones tópicas

Las composiciones de la presente invención se aplican tópicamente a la piel o el cabello humano. Por consiguiente, la composición puede incluir además un portador tópico cosméticamente aceptable. El portador puede ser de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,99%, en peso, de la composición (por ejemplo, de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 99%, en peso, de la composición). En una realización preferida de la invención, el portador tópico cosméticamente aceptable incluye agua.

Las composiciones pueden elaborarse en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen, pero no están limitados a, lociones, cremas, geles, barras, espráis, pomadas, limpiadores líquidos y barras sólidas, champús y acondicionadores para el cabello, fijadores para el cabello, pastas, espumas, polvos, mousses, cremas de afeitar, toallitas, parches, hidrogeles, productos formadores de película, máscaras faciales y máscaras para la piel, películas y maquillaje como bases y máscaras. Estos tipos de productos pueden contener una variedad de portadores tópicos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitados a, soluciones, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales portadores. Los expertos en la técnica pueden formular otros portadores.

Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones incluyen típicamente un solvente acuoso u orgánico (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,99% o de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99% de un solvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable). Los ejemplos de solventes orgánicos adecuados incluyen propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexantriol, etanol y mezclas de los mismos.

Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como una solución que comprende un emoliente. Tales composiciones contienen preferiblemente de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 50% de uno o varios emolientes. Como se usa en la presente, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, como para prevenir la pérdida transepidérmica de agua de la piel. Los ejemplos de emolientes incluyen, pero no están limitados a, los expuestos en el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds. Pepe, Wenninger y McEwen, págs. 2930-36 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 9ª edición, 2002) (en adelante "Manual ICI"). Los ejemplos de emolientes particularmente adecuados incluyen aceites vegetales, aceites minerales, ésteres grasos y similares.

Puede elaborarse una loción a partir de tal solución. Las lociones típicamente contienen de

aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% (por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%) de uno o varios emolientes y de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 90% (por ejemplo, de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 80%) de agua.

5 Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% (por ejemplo, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 20%) de uno o varios emolientes y de aproximadamente el 45% a aproximadamente el 85% (por ejemplo, de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75%) de agua.

10 La composición de la presente invención puede incluir agua o, alternativamente, ser anhidra o ser una pomada que no incluye agua sino solventes orgánicos y/o de silicona, aceites, lípidos y ceras. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 10% de uno o varios emolientes más de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2% de uno o más agentes espesantes. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen, pero no están limitados a, los establecidos en el Manual ICI págs. 2979-84.

15 La composición puede formularse como una emulsión. Si el portador tópico es una emulsión, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (por ejemplo, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 5%) del portador tópico contiene un o varios emulsionantes. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes incluyen, pero no están limitados a, los establecidos en el Manual ICI, págs. 2962-71.

20 Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, tales lociones contienen del 0,5% a aproximadamente el 5% de uno o varios emulsionantes. Tales cremas contienen típicamente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% (por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%) de uno o varios emoliente; de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 80% (por ejemplo, del 30% a aproximadamente el 70%) de agua; y de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (por ejemplo, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 5% de uno o varios emulsionantes.

25 Las preparaciones para el cuidado de la piel en emulsión simples, como las lociones y las cremas, del tipo de aceite en agua y del tipo de agua en aceite son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsión multifase, como del tipo de agua en aceite en agua o del tipo de aceite en agua en aceite, también son útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

30 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, alcohol, alcohol/agua o aceite usando uno o varios agentes gelificantes adecuados). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero no están limitados a, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como aceite mineral) incluyen, pero no están limitados a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles típicamente contienen entre aproximadamente el 0,1% y el 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.

35 Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en una formulación sólida (por ejemplo, una barra a base de cera, composición de pastilla de jabón, polvo o una toallita que contiene polvo).

40 Las composiciones útiles en la presente invención pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia variedad de materiales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua adicionales usados convencionalmente en composiciones para su uso en piel y cabello, a sus niveles establecidos en la técnica.

45 También pueden estar presentes en la composición varios otros materiales, como se conoce en la técnica. Estos incluyen humectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), fragancias, colorantes y conservantes (por ejemplo, parabenos).

50 La composición y formulaciones y productos que contienen tales composiciones de la presente invención pueden prepararse usando una metodología que es bien conocida por un experto en la técnica.

55 En una realización, la composición tópica comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado en una emulsión que comprende una fase acuosa, una fase oleosa y una fase lipídica no iónica.

La fase acuosa contiene agua.

60 La fase acuosa también puede contener agentes estructurantes tales como carbómeros u otros espesantes,

por ejemplo, goma xantana, goma de carragenano, poliacrilato-13; poliisobuteno; polisorbato-20; mezclas de poliacrilato-13/poliisobuteno/polisorbato-20, y similares, incluyendo las mezclas de los mismos.

5 Preferiblemente, la composición comprende un espesante y el espesante es copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloldimetil taurato de sodio.

La fase oleosa contiene por lo menos un aceite cosméticamente aceptable.

10 Como se usa en la presente, el término "aceite" significa un material hidrófobo que puede ayudar a equilibrar las fuerzas intermoleculares para formar agregados micelares o limitar sus tamaños. Los aceites también sirven como ingredientes emolientes para beneficiar la capacidad de extender el producto, la sensación en la piel y la administración de ingredientes activos hidrófobos, como por ejemplo, vitaminas D, E, K y A, y filtros de protector solar.

15 Los aceites que son útiles en la composición incluyen una variedad de aceites a base de hidrocarburos, siliconas, derivados de ácidos grasos, glicéridos, aceites vegetales, derivados de aceites vegetales, ésteres alquílicos, ésteres de ceras, derivados de cera de abejas, esteroides y fosfolípidos y combinaciones de los mismos que varían de aproximadamente el 20% al 50%, en base al peso total de la composición.

20 Los aceites hidrocarbonados adecuados incluyen vaselina, aceite mineral, ceras microcristalinas, escualeno y combinaciones de los mismos.

25 Los aceites de silicona incluyen dimeticona, dimeticonol, fenil dimeticona y polisiloxanos cíclicos y combinaciones de los mismos. Los aceites de silicona que tienen viscosidades de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100.000 centistokes a 25°C también pueden ser útiles en la composición.

30 Los glicéridos incluyen aceite de ricino, aceite de semilla de girasol, aceite de coco y derivados, aceites vegetales y derivados, aceite de palma, aceite de jojoba, manteca de karité, lanolina y combinaciones de los mismos.

35 Los aceites de éster de alquilo incluyen, pero no están limitados a, ésteres isopropílicos de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos de cadena larga. Más preferiblemente, los siguientes ésteres de alquilo son útiles: isopropil palmitato, isopropil miristato, miristil miristato, isohexil palmitato, decil oleato, isononil isononanoato y combinaciones de los mismos.

40 La fase lipídica no iónica comprende uno o más lípidos no iónicos, tales como monoésteres de glicerilo que tienen una cadena de ácido graso que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 50 átomos de carbono, y preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono; diésteres de glicerilo que tienen una cadena de ácido graso que contiene de aproximadamente 5 átomos de carbono a aproximadamente 25 átomos de carbono, y preferiblemente de aproximadamente 10 átomos de carbono a aproximadamente 18 átomos de carbono; alcoholes alcoxilados; alquifenoles alcoxilados; ácidos alcoxilados; amidas alcoxiladas; derivados de azúcares alcoxilados; derivados alcoxilados de aceites o ceras naturales; copolímeros de bloque de polioxietileno polioxipropileno; ácidos grasos de polioxietileno éter que tienen una cadena de ácido graso que contiene de aproximadamente 10 átomos de carbono a aproximadamente 18 átomos de carbono; esteroides; ésteres de ácidos grasos de alcoholes donde el ácido graso es una cadena lineal o ramificada que tiene de aproximadamente 10 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono y el alcohol es una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y mezclas de los mismos, en donde los lípidos alcoxilados están alcoxilados con óxido de etileno u óxido de propileno, prefiriéndose el óxido de etileno.

50 Los ejemplos de monoésteres de glicerilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, caprato de glicerilo, capilato de glicerilo, cocato de glicerilo, erucado de glicerilo, hidroxiestearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, lanolato de glicerilo, laurato de glicerilo, linolato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, PABA de glicerilo, palmitato de glicerilo, ricinoleato de glicerilo, estearato de glicerilo, tiglicolato de glicerilo y mezclas de los mismos, prefiriéndose el laurato de glicerilo y el miristato de glicerilo.

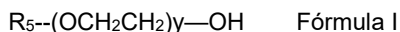
55 Los ejemplos de diésteres de glicerilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, dilaurato de glicerilo, dioleato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, diestearato de glicerilo, sesuioleato de glicerilo, estearato lactato de glicerilo, y mezclas de los mismos, prefiriéndose el dilaurato de glicerilo y el dimiristato de glicerilo.

60 Los ejemplos de éteres grasos de polioxietileno adecuados incluyen, pero no están limitados a, polioxietileno cetil/estearílico éter, polioxietileno colesterol éter, polioxietileno laurato o dilaurato, polioxietileno estearato o diestearato, polioxietileno lauril o estearil éter, y mezclas de los mismos, en donde el grupo principal de polioxietileno varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 grupos. Los éteres grasos de polioxietileno preferidos incluyen polioxietileno estearil éter, polioxietileno miristil éter y polioxietileno lauril éter que tienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 unidades de oxietileno.

Los ejemplos de esteroides adecuados incluyen, pero no están limitados a, colesterol, betasitosterol, bisabolol, y mezclas de los mismos.

5 Los ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados de alcoholes incluyen miristato de isopropilo, n-butilato de alifati-isopropilo, n-hexanoato de isopropilo, n-decanoato de isopropilo, palmitato de isopropilo, miristato de octildodecilo.

10 Los alcoholes alcoxilados ejemplares útiles como el lípido no iónico en las composiciones de la invención tienen la estructura que se muestra en la Fórmula I siguiente:



15 en la que R_5 es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de aproximadamente 6 a aproximadamente 22 átomos de carbono e y está entre aproximadamente 4 y aproximadamente 100, y preferiblemente, entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100. Un alcohol alcoxilado preferido es la especie en la que R_5 es un grupo laurilo e y tiene un valor medio de 23, que se conoce como laureth 23 y está disponible en ICI Americas, Inc. de Wilmington, Del. bajo el nombre comercial "BRIJ 35".

20 Otro alcohol alcoxilado ejemplar es un derivado etoxilado de alcohol de lanolina. El alcohol de lanolina es una mezcla de alcoholes orgánicos obtenidos de la hidrólisis de lanolina. Un ejemplo de un derivado etoxilado de alcohol de lanolina es laneth-10, que es el éter de polietilenglicol del alcohol de lanolina con un valor de etoxilación medio de 10.

25 Otro alcohol alcoxilado ejemplar es el polioxipropileno polioxietilen alquil éter, por ejemplo PPG-12-Buteth-16. Este material está disponible de Amerchol Corp. de Edison, N.J. bajo el nombre comercial "UCON Fluid 50-HB-660".

30 Otro tipo de lípido no iónico incluye alquilfenoles alcoxilados, por ejemplo nonoxinol-14" y está disponible con el nombre comercial" MAKON 14 "de Stepan Company de Northfield, Ill.

Otro tipo de lípidos no iónicos son los ácidos alcoxilados, que son ésteres de un ácido, más habitualmente un ácido graso, con un polialquilenglicol, por ejemplo, el laurato PEG-8.

35 Otro tipo de lípidos no iónicos incluye las amidas alcoxiladas, por ejemplo cocoamida PEG-6.

Otro tipo de lípidos no iónicos incluye los derivados de azúcar alcoxilados, por ejemplo polisorbato 20, una mezcla de ésteres de laurato de sorbitol y anhídridos de sorbitol, que consisten predominantemente del monoéster, condensado con aproximadamente 20 moles de óxido de etileno. Este material está disponible con el nombre comercial "TWEEN 20" de ICI Americas de Wilmington, Del.

40 Otro ejemplo de un derivado de azúcar alcoxilado útil en las composiciones de la invención es el sesquisteárate de metilglucosa PEG-20, que es el éter de polietilenglicol del sesquiester de metilglucosa y ácido esteárico, contiene una media de 20 moles de óxido de etileno y está disponible con el nombre comercial, "GLUCAMATE SSE-20" de Amerchol Corp. de Edison, N.J.

Otro tipo de lípidos no iónicos incluye los derivados alcoxilados de aceites y ceras naturales. Los ejemplos de esta clase de material incluyen lanolina PEG-40, aceite de ricino PEG-40 y aceite de ricino hidrogenado PEG-40.

50 Otro tipo de lípidos no iónicos incluye los copolímeros de bloque de polioxietileno polioxipropileno, por ejemplo Poloxamer 101 y Poloxamer 182.

55 Los lípidos no iónicos preferidos incluyen éteres grasos de polioxietileno, diésteres de glicerilo y mezclas de los mismos. Los lípidos no iónicos más preferidos incluyen polioxietilen estearil éter, polioxietilen miristil éter y polioxietilen lauril éter, dilaurato de glicerilo, dimistato de glicerilo, diestearato de glicerilo y mezclas de los mismos, por lo que cada éter tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 unidades de oxietileno.

60 En una realización en la que la reducción de la irritación de la piel es una preocupación, es preferible usar un lípido no iónico que tenga una mayor cantidad de átomos de carbono en la fracción del grupo principal hidrófila, o como alternativa, un lípido no iónico que tenga una mayor cantidad de átomos de carbono en la fracción de cadena de ácido graso hidrófoba. Lo primero puede lograrse aumentando la cantidad de átomos de carbono en el grupo principal de, por ejemplo, un polioxietilen-10-estearil éter de aproximadamente 10 átomos de carbono a aproximadamente 15 a 20 átomos de carbono. Esto último puede lograrse aumentando la cantidad de átomos de carbono en la cola de ácido graso de 12 carbonos de, por ejemplo, diésteres de glicerilo de aproximadamente 14 carbonos a aproximadamente 16 carbonos.

La composición de la presente invención incluye, en base al peso total de la composición, de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un 10 por ciento, y preferiblemente de aproximadamente un 3 por ciento a aproximadamente un 7 por ciento del lípido no iónico.

En una realización preferida, la fase lipídica no iónica comprende agua, dilaurato de glicérido, steareth-10 y glicerina.

En una realización, la composición comprende sulfato de condroitina, ácido láctico, steareth 10, dilaurato de glicerol y glicerina. El sulfato de condroitina puede ser sulfato de condroitina lineal. El sulfato de condroitina puede ser sulfato de condroitina reticulado. El sulfato de condroitina puede ser una mezcla de sulfato de condroitina lineal y reticulado.

pH

En una realización, la composición tópica tiene un pH bajo. Por ejemplo, el pH puede ser inferior a aproximadamente 4 o inferior a aproximadamente 3,3.

La composición tópica puede comprender un agente de tamponamiento como ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico o gluconolactona. Preferiblemente el agente de tamponamiento es ácido láctico.

Típicamente, la composición contiene de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 12, o de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 8 por ciento en peso del agente de tamponamiento.

Métodos de tratamiento de la piel

De acuerdo con la invención, los signos de envejecimiento de la piel pueden tratarse aplicando tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento para los signos de envejecimiento de la piel una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.

Además, la piel puede hidratarse aplicando tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento de hidratación una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.

Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

Se elaboraron muestras de sulfato de condroitina reticulado de acuerdo con la invención de la siguiente manera.

Cada uno de sulfato de condroitina (CS) derivado de tráquea bovina y derivado de bacterias se usó en las siguientes cantidades: 0,4%, 1,1%, 3,3% y 10% p/v. El CS derivado de tráquea bovina se obtuvo de Sigma-Aldrich. El CS derivado de bacterias se obtuvo de Gnosis S.p.A.

Las muestras de sulfato de condroitina se disolvieron en agua o solución salina tamponada con fosfato (PBS) para producir soluciones de 10 ml. Luego se añadió solución de cloruro de calcio 10,1 M gota a gota a cada muestra con agitación a 0,18 gramos/gramo de sulfato de condroitina. (Por ejemplo, para la solución de CS de 10 ml al 3,3%, se añadieron 40,8 ul de solución de cloruro de calcio 10,1 M). Las muestras elaboradas usando CS en el vehículo de PBS dieron como resultado suspensiones turbias (debido a los iones en PBS), mientras que las muestras elaboradas usando CS en agua permanecieron claras.

Las suspensiones resultantes se analizaron por SEM para detectar la presencia de nanopartículas. Las imágenes de microscopía electrónica confirmaron la presencia de partículas en todas las muestras. Sin embargo, las muestras elaboradas en PBS dieron como resultado más partículas que las muestras elaboradas en agua.

Las soluciones de material de partida de sulfato de condroitina lineal en ambos vehículos también se evaluaron por SEM. En ausencia de un ion cargado positivamente, no se formaron nanopartículas y las soluciones eran claras en comparación con las suspensiones turbias formadas debido a la presencia de Ca^{2+} .

Se elaboraron muestras adicionales añadiendo toda la solución de CaCl_2 en un solo paso. Esto dio como resultado agregados de tamaño micrónico más grandes de las partículas, también confirmado por SEM.

Ejemplo 2

Se midió la penetración cutánea *in vitro* de sulfato de condroitina reticulado lineal y de calcio usando las muestras enumeradas en la Tabla 1 a continuación como sigue.

El sulfato de condroitina se obtuvo de Gnosis S.p.A.

El sulfato de condroitina reticulado se elaboró como se describe en el Ejemplo 1 usando PBS como vehículo. La solución de PBS sirvió como control.

Las pruebas de penetración se realizaron usando tejidos equivalentes epidérmicos humanos (MatTek Corporation, Epi-Derm-Epi-200). Los tejidos equivalentes epidérmicos fueron manipulados y cultivados siguiendo las instrucciones del vendedor. Antes de la prueba, las placas de pocillos que contenían las muestras de tejido EpiDerm se equilibraron en una incubadora humidificada a 37° C y CO₂ al 5% durante 24 horas. Luego, para cada muestra, se aplicaron 50 ul de muestra por vía tópica sobre el tejido, y luego se incubaron en cultivo durante 48 horas.

Los medios de cultivo debajo de las muestras de tejido se recogieron 48 horas después del tratamiento y se midió el volumen de sulfato de condroitina usando el ensayo HPAEC-PAD después de hidrólisis con ácido trifluoroacético (TFA).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

MUESTRA	PENETRACION (Mg-L)
No tratada	1.7
PBS (Control)	0
0.4% Gnosis CS en PBS (Comparativa)	5
1.1% Gnosis CS en PBS (Comparativa)	29.2
3.3% Gnosis CS en PBS (Comparativa)	334.5
10%Gnosis CS en PBS (Comparativa)	516
0.4% Gnosis CS en PBS+CaCl ₂	9.7
1.1% Gnosis CS en PBS+CaCl ₂	18.6
3.3% Gnosis CS en PBS+CaCl ₂	249.5
10% Gnosis CS en PBS+CaCl ₂	332.5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.
2. La composición tópica de la reivindicación 1, en la que el glicosaminoglicano sulfatado reticulado se selecciona del grupo que consiste de sulfato de condroitina reticulado, sulfato de heparán reticulado, sulfato de queratina reticulado y sulfato de dermatán reticulado.
- 10 3. La composición tópica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el glicosaminoglicano sulfatado reticulado comprende sulfato de condroitina reticulado.
- 15 4. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior, en la que el glicosaminoglicano sulfatado está reticulado con iones seleccionados del grupo que consiste de iones de calcio, iones de estroncio e iones de magnesio.
- 20 5. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior, en la que el glicosaminoglicano sulfatado reticulado tiene un tamaño de partícula de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 10 μ .
- 25 6. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior que comprende además un ingrediente activo cosméticamente aceptable.
7. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior que comprende además un agente de tamponamiento seleccionado del grupo que consiste de ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucónico y gluconolactona.
8. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior que tiene un pH de menos de aproximadamente 4.
- 30 9. La composición tópica de cualquier reivindicación anterior, en la que el glicosaminoglicano sulfatado es sulfato de condroitina derivado de bacterias.
- 35 10. Una composición tópica que comprende un ingrediente activo cosméticamente aceptable transportado en una matriz que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.
- 40 11. Un método no terapéutico para tratar los signos del envejecimiento de la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento para los signos del envejecimiento de la piel una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.
- 45 12. Un método no terapéutico para hidratar la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento de hidratación una composición tópica que comprende un glicosaminoglicano sulfatado reticulado y un portador tópico cosméticamente aceptable, en donde el glicosaminoglicano sulfatado se deriva de bacterias.