

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 411**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 17/04 (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: **15.10.2015** **PCT/EP2015/073912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016** **WO16059169**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2015** **E 15780898 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 3206659**

54 Título: **Uso de una composición cosmética que comprende ácido 10-hidroxiesteárico**

30 Prioridad:

17.10.2014 US 201462065102 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.07.2020

73 Titular/es:

DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)

Het Overloon 1

6411 TE Heerlen, NL

72 Inventor/es:

IMFELD, DOMINIK;

RADSPIELER, ALEXANDER y

SCHUETZ, ROLF

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 776 411 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

Uso de una composición cosmética que comprende ácido 10-hidroxiesteárico

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere al uso cosmético de composiciones tópicas que comprenden ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo, para aplicación en la piel humana para mejorar el estado y aspecto de la piel más en particular como antiarrugas, para promover un tono de piel homogéneo, para reducir el tamaño de los poros de la piel, como agente fotoprotector, en particular para reducir los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel, y/o para mejorar la función de barrera cutánea.

Antecedentes de la invención

- 10 La piel humana y en especial la piel facial están continuamente expuestas a condiciones duras (condiciones externas de temperatura, higrometría, luz UV...) que producen la aceleración del proceso natural de envejecimiento de la piel. En los últimos años, la demanda de métodos para mejorar el aspecto y el estado de la piel ha aumentado significativamente y requiere sustancias nuevas y más eficaces que sean seguras en su uso y que actúen de forma sinérgica por diferentes modos de acción. Como ejemplo, el documento EP1931329 describe una amplia gama de
- 15 hidroxiácidos grasos que pueden tener efectos cosméticos en el tratamiento o prevención de cualquier síntoma causado por desarrollos negativos de la homeostasis fisiológica de la piel sana, así como para promover el crecimiento del cabello y proteger contra la caída del cabello. Sin embargo, ninguno de estos compuestos se ha desarrollado en productos comerciales debido al efecto cosmético limitado cuando se aplica en la piel humana, debido a la dificultad de establecer una producción comercial para algunos de estos compuestos y debido a las
- 20 dificultades para establecer formas de productos en las que el principio activo permanece soluble.

Resumen de la invención

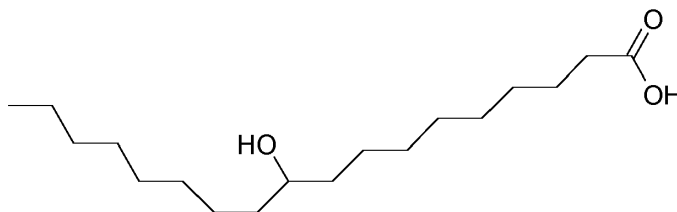
- 25 El problema a resolver por la presente invención es encontrar un hidroxiácido graso que sea seguro de usar, que actúe como un ingrediente cosmético antienvjecimiento a través de múltiples modos de acción, que se pueda producir fácilmente a escala industrial y que se pueda formular fácilmente como un ingrediente soluble en composiciones cosméticas.

- Los autores de la presente invención encontraron sorprendentemente que el ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo, resuelve todos los problemas mencionados antes y se puede usar como una composición tópica para aplicar en la piel humana para mejorar el estado y aspecto de la piel, más en particular como un antiarrugas, para promover un tono de piel homogéneo, para reducir el tamaño de los poros de la piel, como un agente
- 30 fotoprotector, en particular para reducir los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel, y para mejorar la función de barrera cutánea.

Descripción detallada de la invención

- 35 Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere al uso cosmético de composiciones tópicas que comprenden ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo, para aplicar en la piel humana para mejorar el estado y aspecto de la piel más en particular como un antiarrugas, para promover un tono de piel homogéneo, para reducir el tamaño de los poros de la piel, como un agente fotoprotector, en particular para reducir los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel, y para mejorar la función de barrera cutánea.

El ácido 10-hidroxiesteárico (CAS: 638-26-6) tiene la siguiente fórmula:



- 40 Se pueden usar ambos enantiómeros de acuerdo con la presente invención, y la forma enantiómera preferida es el ácido (R)-10-hidroxiesteárico.

- El éster es, preferiblemente, un éster de alquilo, en donde el término "alquilo" abarca grupos alquilo de cadena lineal así como ramificados, es decir, que "alquilo C₁₋₄" abarca alquilo C₁₋₄ de cadena lineal (metilo, etilo, n-propilo, n-butilo), así como alquilo C₃₋₄ ramificado (iso-propilo, isobutilo, terc-butilo). El éster de alquilo más preferido de
- 45 acuerdo con la presente invención es un alquilo lineal C₁₋₃.

La sal puede estar formada por cualquier catión cosméticamente aceptable, lo que significa cualquier catión de metal, así como cualquier catión orgánico que no sea tóxico para la piel y/o no cause reacciones alérgicas. Ejemplos de dichos cationes son sales de amonio y sales de alquilamonio, cationes alcalinos tales como iones de sodio y potasio y cationes de metales alcalinotérreos tales como iones de calcio y magnesio.

- 5 Más específicamente, la invención se refiere al uso de composiciones cosméticas que comprenden ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo, y opcionalmente un retinoide, para mejorar el estado y aspecto de la piel, más en particular como un antiarrugas, para promover un tono de piel homogéneo, para reducir el tamaño de los poros de la piel, como un agente fotoprotector, en particular para reducir los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel, y para mejorar la función de barrera cutánea.
- 10 Los retinoides para usar de acuerdo con la presente invención son, p. ej., ácido retinoico o retinol e isómeros, p. ej., isómeros 9, 11 o 13-cis de los mismos, y derivados de los mismos que comprenden ésteres de retinilo tales como acetato, fenilbutirato, propanoato, laurato, palmitato, oleato, linoleato; o carbonato de retinilo y alquilo; o éteres tales como retinoxitrimetilsilano; o (todo trans)-retinal o sus acetales; o ácido retinoico o amidas de los mismos, tales como metoxi PEG-12 retinamida ("PEG-12" = $-(CH_2-CH_2-O-)_{12}$).
- 15 Mejorar el estado y aspecto de la piel comprende el tratamiento o prevención de arrugas o piel seca o piel sensible, engrosamiento de la epidermis, inhibición de la senescencia de las células de la piel, prevención o tratamiento del daño solar, prevención o tratamiento de fenómenos de estrés oxidativo, prevención o tratamiento de celulitis, prevención y tratamiento de alteraciones en la síntesis de ceramida y lípidos, prevención del exceso de producción de sebo, reducción de actividades de metaloproteasas de la matriz u otras proteasas en la piel, tratamiento y
- 20 prevención de afecciones inflamatorias de la piel.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método cosmético para mejorar el estado y aspecto de la piel más en particular como un antiarrugas, para promover un tono de piel homogéneo, para reducir el tamaño de los poros de la piel, como un agente fotoprotector, en particular para reducir los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel, y para mejorar la función de barrera cutánea.

- 25 En todas las realizaciones de la presente invención, el estado de la piel se selecciona preferiblemente de la reducción del tamaño de los poros de la piel y reducción de la aparición de arrugas, o reducción de la aparición de arrugas, o reducción de los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel.

Una realización preferida de la presente invención es un método para tratar o prevenir arrugas, cuyo método comprende la etapa de administrar por vía tópica a una persona que necesita dicho efecto una cantidad eficaz de

- 30 ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster como se ha indicado antes, opcional y preferiblemente en combinación con un retinoide.
- 35 Un objeto adicional de la presente invención es un método para la prevención o tratamiento de trastornos de pigmentación y/o para proporcionar un tono de piel uniforme, cuyo método comprende la etapa de administrar por vía tópica a una persona que necesita dicha prevención o tratamiento una cantidad eficaz de un ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster de acuerdo con la presente invención como se ha definido antes, en donde la composición contiene un retinoide.

Otro objeto de la presente invención es un método para fortificar la pigmentación, cuyo método comprende la etapa de administrar por vía tópica a una persona que necesita dicha fortificación una cantidad eficaz de un ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster de acuerdo con la presente invención como se ha definido antes y administrar por

- 40 después o simultáneamente con la administración de la cantidad eficaz de la composición de acuerdo con la presente invención, y en donde está esencialmente ausente cualquier retinoide en dicha composición.
- 45 La expresión "una cantidad efectiva" se refiere a una cantidad necesaria para obtener un efecto fisiológico. El efecto fisiológico se puede lograr mediante una aplicación de dosis o mediante aplicaciones repetidas. La dosis administrada puede, por supuesto, variar dependiendo de factores conocidos, tales como las características fisiológicas de la composición particular que comprende el ácido graso o una sal, éster o amida, con las definiciones y preferencias dadas antes, opcionalmente en combinación con un retinoide, y su modo y vía de administración; la edad, salud y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; y el efecto deseado, y lo puede ajustar un experto en la técnica.

- 50 Como se ha expuesto antes, puede estar presente adicionalmente un retinoide, proporcionando un efecto cosmético aditivo o sinérgico. Pueden estar presentes dos o más retinoides. Si está presente un retinoide en las composiciones de la presente invención, la relación del ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster, con las definiciones y preferencias dadas antes) al retinoide es adecuadamente de aproximadamente 1000:1 a 1:1000, más preferiblemente de aproximadamente 100:1 a 1:100 y en particular de aproximadamente 30:1 a 1:30 en peso. Los

ácidos grasos o una sal, o éster de los mismos como se ha definido antes, muestran también un efecto aditivo o sinérgico con los retinoides que ya están presentes en la piel humana.

En las composiciones proporcionadas por la presente invención, la cantidad de ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster, con las definiciones y preferencias dadas antes, es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50%, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20% en peso de la composición total. Más preferiblemente, el ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster como se ha definido antes, está contenido en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 1% en peso, lo más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso. Si está presente un retinoide o derivado del mismo, la cantidad de este último es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20% en peso, lo más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso, basado en la cantidad total de la composición. Se refiere de acuerdo con la invención una composición que comprende el ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster, con las definiciones y preferencias dadas antes, en una cantidad de aproximadamente 0,5% en peso y un retinoide o derivado del mismo en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso, basado en la cantidad total de la composición.

La expresión "composición cosmética" como se usa en la presente memoria, p. ej., se refiere a composiciones tópicas para el cuidado de la piel humana, véase también el título "Kosmetika" en Römp Lexikon Chemie, 10ª edición 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York.

Con respecto al tipo de composiciones tópicas y la preparación de las composiciones tópicas, así como para otros aditivos adecuados, se puede consultarse la bibliografía pertinente, p. ej., a Novak GA, Die kosmetischen Präparate - Band 2, Die kosmetischen Präparate - Rezeptur, Rohstoffe, wissenschaftliche Grundlagen (Verlag für Chem. Industrie H. Ziolkowski KG, Augsburg).

La cantidad de la composición cosmética de acuerdo con la invención, que se va a aplicar en la piel depende de la concentración de los principios activos en las composiciones y del efecto cosmético o farmacéutico deseado. Por ejemplo, la aplicación puede ser tal que se aplique una crema a la piel. Una crema en general se aplica en una cantidad de 2 mg de crema/cm² de piel. Sin embargo, la cantidad de la composición que se aplica a la piel no es crítica, y si con una cierta cantidad de composición aplicada no se puede lograr el efecto deseado, se puede usar una mayor concentración de los principios activos, p. ej., aplicando más de la composición o aplicando composiciones que contienen más principio activo.

La composición cosmética de acuerdo con la invención se aplica preferiblemente al menos una vez al día, p. ej., dos o tres veces al día. Normalmente, se tarda al menos dos semanas para lograr el efecto deseado. Sin embargo, puede tardar varias semanas o incluso meses hasta que el efecto deseado se maximice por completo.

Las composiciones de la presente invención contienen el ácido 10-hidroxiesteárico o una sal, o éster del mismo, con las definiciones y preferencias definidas antes, con excipientes o diluyentes cosméticamente aceptables. Si no se expone nada más, los excipientes, aditivos, diluyentes, etc. mencionados a continuación son adecuados para composiciones cosméticas. Si no se expone nada más, en esta solicitud, las partes y porcentajes son en peso y se basan en el peso total de la composición.

Preferiblemente, las composiciones cosméticas de la presente invención son composiciones tópicas en forma de suspensión o dispersión en disolventes o sustancias grasas, o alternativamente en forma de una emulsión o microemulsión (en particular del tipo Ac/Ag o Ag/Ac, tipo Ac/Ag/Ac o Ag/Ac/Ag), emulsiones de PET, emulsiones múltiples, emulsiones de bickering, hidrogeles, geles alcohólicos, lipogeles, disoluciones de una o múltiples fases o una dispersión vesicular y otras composiciones habituales, que también se pueden aplicar con lápices, como máscaras o como aerosoles. Las emulsiones también pueden contener tensioactivo(s) aniónico(s), no iónico(s), catiónico(s) o anfótero(s).

Las composiciones preferidas de acuerdo con la invención son preparaciones para el cuidado de la piel, preparaciones para el cuidado del cabello, preparaciones decorativas, preparaciones para la protección de la luz y preparaciones funcionales.

Los ejemplos de preparaciones para el cuidado de la piel son, en particular, aceites corporales, lociones corporales, geles corporales, cremas de tratamiento, pomadas para protección de la piel, preparaciones para afeitado, tales como espumas o geles de afeitado, polvos para la piel tales como polvos para bebés, geles hidratantes, aerosoles hidratantes, aerosoles corporales revitalizantes, geles para celulitis y preparaciones exfoliantes.

Los ejemplos de preparaciones para el cuidado del cabello son, por ejemplo, preparaciones para el lavado del cabello en forma de champús, acondicionadores para el cabello, preparaciones para el cuidado del cabello, p. ej., preparaciones de tratamiento, preparaciones de pretratamiento, tónicos para el cabello, cremas para el peinado, geles para el peinado, pomadas, enjuagues para el cabello, paquetes de tratamiento, tratamientos intensivos para el

cabello, preparaciones para alisar el cabello, preparaciones líquidas para fijar el cabello, espumas y fijadores y lacas para el cabello, agentes permanentes, geles para el cabello, fijadores para el cabello y agentes para teñir o decolorar el cabello.

5 Los ejemplos de preparaciones decorativas son, en particular, lápiz labial, sombra de ojos, rímel, maquillaje seco y húmedo, colorete, polvos y lociones bronceadoras.

Los ejemplos de preparaciones funcionales son composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen principios activos tales como preparaciones hormonales, preparaciones de vitaminas, preparaciones de extractos vegetales, preparaciones antienviejecimiento y preparaciones antimicrobianas (antibacterianas o antifúngicas) sin limitarse a ellas.

10 Las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención pueden estar en forma de un líquido, una loción, una loción espesada, un gel, una crema, una leche, una pomada, una pasta, un polvo, un maquillaje o una barra de tubo sólido y opcionalmente se pueden envasar como un aerosol y se pueden proporcionar en forma de una mousse, tal como una mousse en aerosol, una espuma o una espuma en pulverizador, pulverizadores, barras, un gel, un parche, un polvo, un limpiador, un jabón o aerosoles o toallitas.

15 Las composiciones de la invención también pueden contener adyuvantes y aditivos cosméticos o farmacéuticos habituales, tales como conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, filtros solares, agentes antiespumantes, humectantes, fragancias, tensioactivos, cargas, agentes secuestrantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propulsores, agentes acidificantes o basificantes, tintes, colorantes, pigmentos o nanopigmentos, p. ej., los adecuados para proporcionar un efecto fotoprotector bloqueando físicamente la radiación ultravioleta, o cualesquiera otros ingredientes habitualmente formulados en cosméticos o medicamentos.

En general se prefiere una cantidad adicional de antioxidantes/conservantes. Según la invención, se pueden usar todos los antioxidantes conocidos habitualmente formulados en cosméticos o medicamentos. Son especialmente preferidos los antioxidantes elegidos del grupo que consiste en aminoácidos (p. ej., glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazol (p. ej., ácido urocánico) y derivados, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y derivados (p. ej., anserina), carotenoides, carotenos (p. ej., α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y derivados, ácido clorogénico y derivados, ácido lipoico y derivados (p. ej., ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (p. ej., tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitilo; oleilo; γ -linoleilo, colesterilo y glicerilo), y las sales de los mismos, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y sus derivados (éster, éter, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (tales como butioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) en dosis compatibles muy bajas (p. ej., pmol a μ mol/kg), adicionalmente (metal)-quelantes (tales como α -hidroxilácidos grasos, ácido palmítico, fitínico, lactoferrina), β -hidroxilácidos (tales como ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), 35 ácido humínico, ácido gálico, extractos gálicos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (tales como ácido γ -linoleico, ácido linólico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y sus derivados (tales como palmitato de ascorbilo y tetraisopalmitato de ascorbilo, Mg-ascorbilfosfato, Na-ascorbilfosfato, Na-ascorbilacetato), tocoferol y derivados (tales como acetato de vitamina-E), mezclas de vitamina E natural o sintética, vitamina A y derivados (palmitato y acetato de vitamina-A) así como benzoato de coniferilo, ácido rutínico y derivados, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfurilidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, trihidroxibutirofenona, urea y sus derivados, manosa y derivados, zinc y derivados (p. ej., ZnO, ZnSO₄), selenio y derivados (p. ej., selenometionina), estilbenos y derivados (tales como óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y derivados adecuados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de los principios activos mencionados. Pueden estar 45 presentes uno o más conservantes/antioxidantes en una cantidad de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso del peso total de la composición de la presente invención. Preferiblemente, están presentes uno o más conservantes/antioxidantes en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1% en peso.

Típicamente, las formulaciones tópicas también contienen ingredientes tensioactivos tales como emulsionantes, solubilizantes y similares. Un emulsionante permite que dos o más componentes inmiscibles se combinen de forma homogénea. Además, el emulsionante actúa para estabilizar la composición. Los emulsionantes que se pueden usar en la presente invención con el fin de formar emulsiones/microemulsiones de Ac/Ag, Ag/Ac, Ac/Ag/Ac o Ag/Ac/Ag incluyen oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, poligliceril-3-diisoestearato, ésteres de poliglicerol de ácido oleico/isoesteárico, poligliceril-6-hexaricinato, poligliceril-4-oleato, 55 poligliceril-4-oleato/cocoato de propilenglicol PEG-8, oleamida DEA, miristato de TEA, estearato de TEA, estearato de magnesio, estearato de sodio, laurato de potasio, ricinoleato de potasio, cocoato de sodio, sebo de sodio, castorato de potasio, oleato de sodio, y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes adecuados son los ésteres de fosfato y sales de los mismos, tales como el fosfato de cetilo (Amphisol® A), fosfato de cetilo y dietanolamina

(Amphisol®), fosfato de cetilo y potasio (Amphisol® K), oleato fosfato de glicerilo y sodio, fosfatos de glicéridos vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos. Además, se pueden usar uno o más polímeros sintéticos como un emulsionante. Por ejemplo, copolímero de PVP eicoseno, polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, copolímero de acrilatos/metacrilato de estearoth-20, copolímero de PEG-22/dodeciliglicol, copolímero de PEG-45/dodeciliglicol y mezclas de los mismos. Los emulsionantes preferidos son fosfato de cetilo (Amphisol® A), fosfato de dietanolamina y cetilo (Amphisol®), fosfato de cetilo y potasio (Amphisol® K), copolímero de PVP eicoseno, polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, isoestearato de sorbitán PEG-20, isoestearato de sorbitán y mezclas de los mismos. El uno o más emulsionantes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición de la presente invención. Preferiblemente, se usa de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso de emulsionantes.

La fase lipídica de las composiciones tópicas se puede elegir ventajosamente de: aceites minerales y ceras minerales; aceites tales como triglicéridos de ácido caprílico o ácido caprílico y aceite de ricino; aceites o ceras y otros aceites naturales o sintéticos, en una realización preferida, ésteres de ácidos grasos con alcoholes, p. ej., isopropanol, propilenglicol, glicerina o ésteres de alcoholes grasos con ácidos carboxílicos o ácidos grasos; benzoatos de alquilo; y/o aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxano, dietilpolisiloxano, difenilpolisiloxano, ciclometiconas y mezclas de los mismos.

Las sustancias grasas de ejemplo que se pueden incorporar en la fase oleosa de la emulsión, microemulsión, gel oleoso, hidrodispersión o lipodispersión de la presente invención, se eligen ventajosamente de ésteres de ácidos alquil-carboxílicos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados con 3 a 30 átomos de carbonos, y alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados con 3 a 30 átomos de carbono, así como ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, lineales o ramificados de 3-30 átomos de carbono. Dichos ésteres se pueden seleccionar ventajosamente de palmitato de octilo, cocoato de octilo, isoestearato de octilo, dodecilmiristato de octilo, isononanoato de cetearilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laureato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isoocitilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, heptanoato de estearilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo, estearato de tridecilo, trimelitato de tridecilo, así como mezclas sintéticas, semisintéticas o naturales de dichos ésteres, p. ej. aceite de jojoba.

Otros componentes grasos adecuados para usar en las composiciones tópicas de la presente invención incluyen aceites polares tales como lecitinas y triglicéridos de ácidos grasos, en concreto ésteres de triglicerol de ácido carboxílico saturado y/o insaturado, lineal o ramificado con 8 a 24 átomos de carbono, preferiblemente de 12 a 18 átomos de carbono, mientras que los triglicéridos de ácidos grasos se eligen preferiblemente de aceites sintéticos, semisintéticos o naturales (p. ej., cocoglicérido, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de almendras dulces, aceite de palma, aceite de coco, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de trigo, aceite de semilla de uva, aceite de nuez de macadamia y otros); aceites apolares tales como hidrocarburos lineales y/o ramificados y ceras, p. ej., aceites minerales, vaselina (petrolato); parafinas, escualano y escualeno, poliolefinas, poliisobutenos e isohexadecanos hidrogenados, las poliolefinas preferidas son polidecenos; éteres de dialquilo tales como éter de dicaprilato; aceites de silicona lineales o cíclicos tales como preferiblemente ciclometiconas (octametilclotetrasiloxano; cetildimeticona, hexametilclotrisiloxano, polidimetilsiloxano, poli(metilfenilsiloxano) y mezclas de los mismos.

Otros componentes grasos más que se pueden incorporar ventajosamente en composiciones tópicas de la presente invención son isoicosano; diheptanoato de neopentilglicol; dicaprilato/dicaprato de propilenglicol; caprílico/cáprico/succinato de diglicerilo; caprilato/caprato de butilenglicol; lactato de alquilo-C₁₂₋₁₃; tartrato de dialquilo-C₁₂₋₁₃; triisoestearina; hexacaprato/hexacaprato de dipentaeritritilo; monoisoestearato de propilenglicol; tricaprilina; dimehilisosorbida. Es especialmente beneficioso el uso de mezclas de benzoato de alquilo-C₁₂₋₁₅ e isoestearato de 2-etilhexilo, mezclas de benzoato de alquilo-C₁₂₋₁₅ e isononanoato de isotridecilo así como mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.

La fase oleosa de las composiciones de la presente invención también puede contener ceras naturales vegetales o animales tales como cera de abeja, cera china, cera de abejorro y otras ceras de insectos, así como manteca de karité y manteca de cacao.

Se puede incorporar un agente hidratante en una composición tópica de la presente invención para mantener la hidratación o rehidratar la piel. Los hidratantes que evitan que el agua se evapore de la piel al proporcionar una capa protectora se denominan emolientes.

Además, un emoliente proporciona un efecto suavizante o calmante sobre la superficie de la piel y en general se considera seguro para uso tópico. Los emolientes preferidos incluyen aceites minerales, lanolina, vaselina, triglicéridos cápricos/caprílicos, colesterol, siliconas tales como dimeticona, ciclometicona, aceite de almendras, aceite de jojoba, aceite de aguacate, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de coco y aceite de semilla de uva, manteca de cacao, extractos de aloe de aceite de oliva, ácidos grasos tales como oleico y esteárico,

alcoholes grasos como cetilo y hexadecilo (ENJAY), adipato de diisopropilo, ésteres de hidroxibenzoato, ésteres de ácido benzoico de alcoholes C₉₋₁₅, isoonanoato de isononilo, éteres tales como éteres de butilo polioxipropilénico y éteres de cetilo polioxipropilénico, y benzoatos de alquilo-C₁₂₋₁₅, y sus mezclas. Los emolientes más preferidos son ésteres de hidroxibenzoato, aloe vera, benzoatos de alquilo-C₁₂₋₁₅, y mezclas de los mismos. Un emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición. La cantidad preferida de emoliente es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 15% en peso, y lo más preferiblemente de aproximadamente 4% en peso a aproximadamente 10% en peso.

Los hidratantes que se unen al agua y así la retienen en la superficie de la piel se llaman humectantes. Se pueden incorporar humectantes adecuados en una composición tópica de la presente invención, tales como glicerina, polipropilenglicol, polietilenglicol, ácido láctico, ácido pirrolidon-carboxílico, urea, fosfolípidos, colágeno, elastina, ceramidas, lecitina sorbitol, PEG-4 y mezclas de los mismos. Los hidratantes adecuados adicionales son hidratantes poliméricos de la familia de polisacáridos hidrosolubles y/o hinchables/ y/o gelificantes en agua tales como ácido hialurónico, quitosano y/o un polisacárido rico en fucosa que está disponible, p. ej., como Fucogel® 1000 (CAS-Nº 178463-23-5) de SOLABIA S. Uno o más hidratantes están presentes opcionalmente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 8% en peso en una composición de la presente invención, preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 5% en peso.

La fase acuosa de las composiciones tópicas preferidas de la presente invención puede contener los aditivos cosméticos o farmacéuticos habituales, tales como alcoholes, en especial alcoholes inferiores, preferiblemente etanol y/o isopropanol, dioles inferiores o polioles y sus éteres, preferiblemente propilenglicol, glicerina, etilenglicol, éter monoetílico o monobutílico del etilenglicol, éter monometílico o monoetílico o monobutílico del propilenglicol, éter monometílico o monoetílico del dietilenglicol y productos análogos, polímeros, estabilizadores de espuma; electrolitos y en especial uno o más espesantes.

Los espesantes que se pueden usar en formulaciones de la presente invención para ayudar a hacer que la consistencia de un producto sea adecuada incluyen carbómero, dióxido de silicio, silicatos de magnesio y/o aluminio, cera de abeja, ácido esteárico, polisacáridos de alcohol estearílico y sus derivados tales como goma de xantano, hidroxipropilcelulosa, poliácridamidas, polímeros reticulados de acrilato preferiblemente un carbómero, tal como carbopole® de tipo 980, 981, 1382, 2984, 5984 solo o mezclas de los mismos.

Los agentes neutralizantes adecuados que se pueden incluir en la composición de la presente invención para neutralizar componentes tales como, p. ej., un emulsionante o un formador/estabilizador de espuma incluyen, pero no se limitan a hidróxidos alcalinos tales como un hidróxido de sodio y potasio; bases orgánicas tales como dietanolamina (DEA), trietanolamina (TEA), aminometilpropanol y mezclas de los mismos; aminoácidos tales como arginina y lisina y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. El agente neutralizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 8% en peso en la composición de la presente invención, preferiblemente, de 1% en peso a aproximadamente 5% en peso.

Puede ser necesaria la adición de electrolitos en la composición de la presente invención para cambiar el comportamiento de un emulsionante hidrófobo. Por lo tanto, las emulsiones/microemulsiones de esta invención pueden contener preferiblemente electrolitos de una o varias sales que incluyen aniones tales como cloruro, sulfatos, carbonato, borato y aluminato, sin estar limitados a los mismos. Otros electrolitos adecuados pueden estar basados en aniones orgánicos tales como, pero no limitado a lactato, acetato, benzoato, propionato, tartrato y citrato. Como cationes se seleccionan preferiblemente iones de amonio, alquilamonio, metales alcalinos o alcalinotérreos, magnesio, hierro o zinc. Las sales especialmente preferidas son cloruro de potasio y sodio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc y mezclas de los mismos. Los electrolitos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 8% en peso en la composición de la presente invención.

De acuerdo con la invención para preparar las composiciones de la invención, los principios activos se pueden usar como tales o en forma encapsulada, por ejemplo en forma liposomal. Los liposomas se forman preferiblemente con lecitinas con o sin adición de esteroides o fitoesteroides. La encapsulación de los principios activos puede ser solos o junto con otros principios activos. Se puede encapsular solo el ácido graso o una sal, éster o amida del mismo, con las preferencias y definiciones definidas antes, o solo el retinoide, pero también se pueden encapsular ambos ingredientes juntos o en cápsulas separadas.

Otras realizaciones incluyen cápsulas sólidas o semisólidas dirigidas a proteger el retinoide de la degradación o para el suministro controlado. La cápsula puede contener el retinoide solo o junto con el ácido graso o una sal, éster o amida del mismo, con las preferencias y definiciones definidas antes. Las tecnologías de encapsulación adecuadas se describen, por ejemplo, en los documentos WO 0180823, WO 9903450, WO 9317784 o en *Fragrance Journal* (2001), 29 (2), 83-90.

La composición de la presente invención también puede contener uno o más principios farmacéuticos o cosméticamente activos adicionales, en particular para prevenir o reducir el acné, arrugas, líneas de expresión,

atrofia, inflamación, así como anestésicos tópicos, agentes y aceleradores de bronceado artificiales, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos y aditivos de protección solar sin estar limitados a los mismos.

Los ejemplos de dichos ingredientes son péptidos (p. ej., Matrixyl™ [derivado pentapéptido]), oligopéptidos, péptidos sintéticos basados en cera (p. ej., palmitato de octilo y trihehenina e isoestearato de sorbitán y palmitoil-oligopéptido), glicerol, urea, guanidina (p. ej., aminoguanidina); vitaminas y derivados de las mismas como la vitamina C (ácido ascórbico), vitamina A (p. ej., derivados retinoides tales como el palmitato de retinilo o propionato de retinilo), vitamina E (p. ej., acetato de tocoferol), vitamina B₃ (p. ej. niacinamida) y vitamina B₅ (p. ej. pantenol), vitamina B₆ y vitamina B₁₂, biotina, ácido fólico; principios activos o medicamentos antiacné (p. ej., resorcinol, ácido salicílico y similares); antioxidantes (p. ej., fitoesteres, ácido lipoico); flavonoides (p. ej., isoflavonas, fitoestrógenos); agentes calmantes y cicatrizantes de la piel tales como extracto de aloe vera, alantoína y similares; agentes adecuados para fines estéticos, tales como aceites esenciales, fragancias, estimulantes para la piel, opacificantes, compuestos aromáticos (p. ej., aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto y eugenol), principios activos descamantes, hidroxiácidos tales como ácidos AHA, depuradores de radicales, farnesol, principios activos antifúngicos en particular bisabolol, alquildioles tales como 1,2-pentanodiol, hexanodiol o 1,2-octanodiol, fitol, polioles tales como fitantriol, ceramidas y pseudoceramidas, aminoácidos, hidrolizados de proteínas, ácidos grasos poliinsaturados, extractos de plantas como kinetina, ADN y ARN y sus productos de fragmentación, hidratos de carbono, ácidos grasos conjugados, carnitina, carnosina, bioquinoneno, fitoflueno y sus correspondientes derivados.

Adicionalmente, la composición tópica cosmética y farmacéutica de la presente invención puede contener agentes de protección de UV (filtro UV). Los agentes de protección de UV adicionales se seleccionan ventajosamente de filtros de IR, UV-A, UV-B, UV-C y/o de banda ancha. Los ejemplos de agentes de protección de UV-B o de amplio espectro, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre aproximadamente 290 nm y 340 nm, pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos. Los agentes orgánicos de protección de UV-B o de banda ancha son, p. ej., acrilatos tales como 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (octocrileno, PARSOL® 340), 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilo y similares; derivados de alcanfor tales como 4-metilbencilideno-alcanfor (PARSOL® 5000), 3-bencilideno alcanfor, metosulfato de alcanfor-benzalconio, poliacrilamidometilbencilideno-alcanfor, sulfobencilideno-alcanfor, sulfometilbencilideno-alcanfor, ácido tereftalideno-dialcanfor-sulfónico y similares; derivados de cinamato tales como metoxicinamato de etilhexilo (PARSOL® MCX), metoxicinamato de etoxietilo, metoxicinamato de dietanolamina (PARSOL® Hydro), metoxicinamato de isoamilo y similares, así como derivados de ácido cinámico unidos a siloxanos; derivados de ácido p-aminobenzoico, tales como ácido p-aminobenzoico, p-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, p-aminobenzoato de etilo N-oxipropileno, p-aminobenzoato de glicerilo; benzofenonas tales como benzofenona-3, benzofenona-4, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona y similares; ésteres de ácido benzalmalónico tales como 4-metoxibenzalmalonato de di-(2-etilhexilo); ésteres de ácido 2-(4-etoxi-anilino)metileno)propandioico tales como éster de dietilo del ácido 2-(4-etoxi-anilino)metileno)propandioico como se describe en la publicación de patente europea EP 0895776; compuestos de organosiloxano que contienen grupos benzmalonato como se describe en las publicaciones de patente europea EP 0358584 B1, EP 0538431 B1 y EP 0709080 A1 tales como PARSOL® SLX; drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL); derivados de imidazol tales como, p. ej., ácido 2-fenil-bencimidazol-sulfónico y sus sales (PARSOL®HS). Las sales del ácido 2-fenil-bencimidazol-sulfónico son, p. ej., sales alcalinas tales como sales de sodio o potasio, sales de amonio, sales de morfina, sales de aminas primarias, sec. y terc. como sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina y similares; derivados de salicilato tales como salicilato de isopropilbencilo, salicilato de bencilo, salicilato de butilo, salicilato de etilhexilo (PARSOL® EHS, Neo Heliopan OS), salicilato de isooctilo o salicilato de homomentilo (homosalato, PARSOL® HMS, Neo Heliopan HMS) y similares; derivados de triazina tales como etilhexil-triazona (Uvinul T-150), dietilhexil-butamido-triazona (Uvasorb HEB) y similares. Filtros de UV encapsulados tales como metoxicinamato de etilhexilo (Eusolex UV-pearls) o microcápsulas cargadas con filtros UV como se describe, p. ej., en el documento EP 1471995 y similares;

Los ejemplos de agentes de protección de amplio espectro o de UV A, es decir, sustancias que tienen máximos de absorción entre aproximadamente 320 nm y 400 nm pueden ser compuestos orgánicos o inorgánicos. Los agentes de protección orgánicos de amplio espectro o de UV A incluyen, p. ej., derivados de dibenzoilmetano tales como 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoil-metano (PARSOL® 1789), dimetoxidibenzoilmetano, isopropildibenzoilmetano y similares; derivados de benzotriazol tales como 2,2'-metilen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)-fenol (Tinosorb M) y similares; bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina (Tinosorb S) y similares; ácidos fenilen-1,4-bis-bencimidazolsulfónicos o sales tales como 2,2'-(1,4-fenilen)bis-(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico) (Neoheliopan AP); hidroxibenzofenonas tales como éster de hexilo del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoilo) (Uvinul A plus) como se describe en la publicación de patente europea EP 1046391; filtros iónicos de UV-A como se describe en la publicación internacional de patentes WO2005080341 A1; puesto que los derivados de dibenzoilmetano tienen fotoestabilidad limitada, puede ser deseable fotoestabilizar estos agentes de protección de UV-A. Por lo tanto, la expresión "agente de protección de UV-A convencional" también se refiere a derivados de dibenzoilmetano tales como, p. ej., PARSOL® 1789 estabilizado por, p. ej., derivados de 3,3-difenilacrilato como se describe en las Publicaciones de Patentes Europeas EP 0 514 491 B1 y EP 0 780 119 A1; derivados de bencilideno-alcanfor como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.605.680; Organosiloxanos que contienen grupos benzmalonato como se describe en las publicaciones de patente europea EP 0358584 B1, EP 0538431 B1 y EP 0709080 A1.

También se puede encontrar una buena revisión general de los agentes de protección de UV-A- y UV-B que se pueden añadir a las composiciones de la presente invención en el documento DE-A 103 27 432. Todos los agentes de protección UV descritos en este documento también son útiles como componentes para las composiciones de la presente invención y se incluyen en la presente memoria como referencia. Además, la composición de la presente invención puede contener filtros de UV-A y UV-B. Se describen ejemplos adicionales de agentes de protección o filtros de UV, por ejemplo, en el documento WO 04/000256, véase en especial las páginas 10-12 que se incluyen en la presente memoria por referencia.

Se usa una cantidad segura y eficaz del agente de protección de UV, típicamente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 20% en peso, más típicamente de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso basado en el total peso de la composición.

Otros agentes de protección de UV adecuados que se pueden incorporar en las composiciones tópicas cosméticas o farmacéuticas de la presente invención son pigmentos inorgánicos tales como óxidos metálicos microparticulados (p. ej., PARSOL® TX). Los ejemplos de dichos compuestos incluyen, p. ej., dióxido de titanio que tiene un tamaño medio de partículas primarias de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 100 nm, óxido de cinc que tiene un tamaño medio de partículas primarias de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de circonio que tiene un tamaño medio de partículas primarias de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 150 nm, óxido de hierro que tiene un tamaño medio de partículas primarias de aproximadamente 15 nm a aproximadamente 500 nm, y mezclas de los mismos. Las partículas de óxido metálico también pueden estar recubiertas con óxidos metálicos tales como, p. ej., óxidos de aluminio o circonio o con recubrimientos orgánicos tales como, p. ej., polioles, meticona, estearato de aluminio, alquilsilano. Dichos recubrimientos son bien conocidos en la técnica. Cuando se usan en la presente memoria, los protectores solares inorgánicos están presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 10% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

El ácido 10-hidroxiesteárico, la sal o éster son conocidos o pertenecen a una clase conocida de compuestos y, como tales, se pueden preparar por métodos conocidos o de forma análoga a los mismos.

La capacidad de las composiciones cosméticas de la presente invención para reducir las arrugas de la piel se puede evaluar por métodos profilométricos descritos en "Skin topography measurement by interference fringe projection: a technical validation". (Lagarde J M; Rouvrais C; Black D; Diridollou S; Gall Y, Skin research and technology: official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [y] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [y] International Society for Skin Imaging (ISSI) (2001 May), 7(2), 112-21, o "Direct and non-direct measurement techniques for analysis of skin surface topography". Fischer T W; Wigger-Alberti W; Elsner P., Skin pharmacology and applied skin physiology (1999 Jan-Apr), 12(1-2), 1-11.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no deben interpretarse como limitantes de la invención.

Ejemplos

La presente invención se ilustra más mediante los siguientes experimentos.

Ejemplo 1

Se puede preparar una formulación antienvjecimiento que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación de ejemplo nº 1

Ingredientes	% (p/p)
Miristato de glicerilo	4,00
Alcohol cetílico	2,00
Steareth-2	2,00
Steareth-21	2,00
Miristato de isopropilo	5,00
Acetato de tocoferilo	0,50
Metoxicinamato de etilhexilo	4,00
Salicilato de etilhexilo	2,00
Butil Metoxidibenzoilmetano	1,00
Aceite de almendras	2,00
BHT	0,05
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,80
EDTA disódico	0,10

D-Pantenol	0,30
Propilenglicol	4,00
Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y Laureth-7	0,50
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Agua	para 100
Trietanolamina	c.s.

Ejemplo 2

Se puede preparar una formulación antienvjecimiento que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

5 Formulación de ejemplo nº 2

Ingredientes	% (p/p)
Miristato de glicerilo	4,00
Alcohol cetílico	2,00
Steareth-2	2,00
Steareth-21	2,00
Miristato de isopropilo	5,00
Acetato de tocoferilo	0,50
Metoxicinamato de etilhexilo	4,00
Salicilato de etilhexilo	2,00
Butil Metoxidibenzoilmetano	1,00
Aceite de almendras	2,00
BHT	0,05
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,80
EDTA disódico	0,10
D-Pantenol	0,30
Propilenglicol	4,00
Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y Laureth-7	0,50
Agua	para 100
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Trietanolamina	c.s.

Ejemplo 3

Se puede preparar una formulación de tratamiento facial que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

10 Formulación nº 3

Ingredientes	% (p/p)
Miristato de glicerilo	5,00
Alcohol cetílico	2,00
Fosfato de cetilo	2,00
Miristato de isopropilo	10,00
Acetato de tocoferilo	0,30
Aceite de almendras	2,00
BHT	0,05
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,60
Trometamina	0,90
Agua	para 100
D-Pantenol	0,20
EDTA disódico	0,10
Propilenglicol	4,00
Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y Laureth-7	2,00
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Trietanolamina	c.s.

Ejemplo 4

Se puede preparar una formulación de tratamiento facial que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 4

Ingredientes	% (p/p)
Miristato de glicerilo	5,00
Alcohol cetílico	2,00
Fosfato de cetilo	2,00
Miristato de isopropilo	10,00
Acetato de tocoferilo	0,30
Aceite de almendras	2,00
BHT	0,05
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,60
Trometamina	0,90
Agua	para 100
D-Pantenol	0,20
EDTA disódico	0,10
Propilenglicol	4,00
Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y Laureth-7	2,00
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Trietanolamina	c.s.

5

Ejemplo 5

Se pueden preparar sueros para la caída del cabello que contienen los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 5

Ingredientes	% (p/p)
Agua	para 100
Etanol	8,00
Isopropanol	4,00
Propilenglicol	5,00
D-Pantenol	0,20
Dimeticona PEG-12	0,20
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	4,00
Fitantriol	0,05
Acetato de vitamina E	0,10
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Retinol 15D (Triglicérido caprílico/cáprico y Retinol)	0,50
NaOH al 10%	c.s.

10

Ejemplo 6

Se pueden preparar sueros para la caída del cabello que contienen los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 6

Ingredientes	% (p/p)
Agua	para 100
Etanol	8,00
Isopropanol	4,00
Propilenglicol	5,00
D-Pantenol	0,20
Dimeticona PEG-12	0,20
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	4,00
Fitantriol	0,05
Acetato de vitamina E	0,10
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
NaOH al 10%	c.s.

Ejemplo 7

Se puede preparar una loción para fortificar la piel que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 7

Ingredientes	% (p/p)
Agua	Para 100
D- Pantenol	0,05
Ascorbil-fosfato sódico	0,20
Propilenglicol	5,00
Polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo-C10-30	0,50
Hidróxido sódico al 30%	0,40
EDTA disódico	0,10
Escualeno	2,00
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,80
Coco-Caprilato/Caprato	4,00
BHT	0,05
Acetato de tocoferilo	0,10
Ciclometicona	3,00
Glicerina	3,00
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Hidróxido sódico al 10%	c.s.

5

Ejemplo 8

Se puede preparar una loción para fortificar la piel que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 8

Ingredientes	% (p/p)
Agua	Para 100
D- Pantenol	0,05
Ascorbil-fosfato sódico	0,20
Propilenglicol	5,00
Polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo-C10-30	0,50
Hidróxido sódico al 30%	0,40
EDTA disódico	0,10
Escualeno	2,00
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,80
Coco-Caprilato/Caprato	4,00
BHT	0,05
Acetato de tocoferilo	0,10
Ciclometicona	3,00
Glicerina	3,00
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Hidróxido sódico al 10%	c.s.

10

Ejemplo 9

Se puede preparar una formulación para tratar las manchas de la edad que contiene los ingredientes indicados a continuación, de una forma conocida por sí misma.

Formulación nº 9

Ingredientes	% (p/p)
Agua	para 100
Policuaternio-10	0,10
D-Pantenol	0,50
Ascorbil-fosfato sódico	1,00
Niacinamida	0,50

Propilenglicol	4,00
Glicerina	3,00
Dimeticona PEG-12	0,20
EDTA disódico	0,10
Polisorbato 20	5,00
Fenoxietanol y Metilparabeno y Etilparabeno y Propilparabeno y Butilparabeno e Isopropilparabeno	0,80
Ácido 10-hidroxiesteárico	0,50
Hidróxido sódico al 10%	c.s.

Ejemplo 10: Efecto del ácido 10-hidroxiesteárico en la síntesis de colágeno-I

Los compuestos se disolvieron a 10 mM en DMSO, se dividieron en partes alícuotas y se almacenaron a -20°C.

5 El objetivo de este trabajo era evaluar la eficacia del ácido 10-hidroxiesteárico (10-HSA) en la síntesis de colágeno 1 en fibroblastos dérmicos humanos.

Los fibroblastos dérmicos humanos aislados de una biopsia de una mujer donante de 50 años (Fb-D) se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco con alto contenido en glucosa (DMEM) que contenía suero de ternera fetal al 10% (FCS) y penicilina/estreptomicina al 1% (P/S). Las células se cultivaron a 37°C en una atmósfera con 5% de CO₂-aire humidificada.

10 Material y métodos.

Medición de citotoxicidad

15 La citotoxicidad se midió usando el ensayo de MTT de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen: los fibroblastos (4000 células/pocillo, en placas de cultivo celular de 96 pocillos de Nunc) se cultivaron previamente en DMEM FCS al 10% penicilina/estreptomicina al 1% (P/S) durante 24 h antes de privación de alimento en DMEM bajo en glucosa que contenía FCS al 0,2% y P/S al 1% durante 2,5 días. Después el medio de privación de alimento se sustituyó y se añadieron los compuestos solubilizados y se incubaron durante 48 h. Posteriormente, se añadieron 10 µl de reactivo de marcado con MTT a cada pocillo (concentración final 0,5 mg/ml) y la placa de microvaloración se incubó durante 4 h (37°C, 5% de CO₂). Después de la adición de 100 µl de disolución de solubilización en cada pocillo, la placa se dejó reposar durante la noche en la incubadora (37°C, 5% de CO₂). La absorbancia (DO) se midió en un lector de placa de absorbancia a 550 nm.

Medición de la síntesis de colágeno 1 en fibroblastos humanos normales

25 Los fibroblastos dérmicos humanos se cultivaron previamente en DMEM FCS al 10% P/S al 1% durante 24 h antes de privación de alimento en DMEM bajo en glucosa que contenía FCS al 0,2% y P/S al 1% durante 2,5 días. Después el medio de privación de alimento se sustituyó y se añadieron los compuestos solubilizados y se incubaron durante 48 h. Después de incubación del compuesto, las células se fijaron en DPBS que contenía formaldehído al 4% durante 15 minutos y se permeabilizaron con DPBS Triton-X100 al 0,1% durante 90 segundos. El colágeno 1 se detectó usando el anticuerpo anti-colágeno humano 1 de ratón y el primer anticuerpo se detectó con anti-IgG de ratón de cabra conjugado con AlexaFluor 488. Se contratiñeron los núcleos con DAPI. Las células teñidas se analizaron con el sistema de imágenes de alto contenido Thermo Fisher. Se adquirieron 49 imágenes por pocillo con un objetivo 10x y las imágenes se analizaron posteriormente usando la bioaplicación "CellHealthProfiling" v4. El colágeno se midió en 1 región definida alrededor del núcleo y los valores de intensidad de la fluorescencia se normalizaron respecto al recuento celular.

Resultados:

Citotoxicidad

35 Se evaluó la viabilidad de fibroblastos humanos normales tratados con compuestos durante 48 h usando el ensayo de MTT. Los valores de control sin compuesto se establecieron en 100% de viabilidad. El 10-HSA no mostró ningún efecto citotóxico (reducción de la supervivencia celular a menos de 80% en comparación con las células de control).

Síntesis de colágeno 1

40 Después de un período de precultivo, los fibroblastos humanos primarios se incubaron durante 48 h con cantidades crecientes de compuesto. Después se fijaron las células y se evaluó el nivel de proteína de colágeno 1 por inmunofluorescencia. El experimento se repitió dos veces. Después de privación de alimento, los fibroblastos se incubaron durante 48 h con cantidades crecientes de compuesto. El TGF-β1 sirve como control positivo. Los valores dados son el número de veces de inducción de colágeno 1 en comparación con las células de control. El 10-HSA mostró una inducción de colágeno 1 dependiente de la dosis, mientras que el ácido esteárico (SA) no inducía

expresión de colágeno 1. La inducción de colágeno 1 alcanzó una inducción de 2,2 veces cuando se usó 10-HSA 5 μ M.

Ejemplo 11: Efecto del 10-HSA en las células de quemaduras solares y colágeno 3

Materiales y métodos:

5 Muestra de piel: se ha usado piel humana de cirugía plástica abdominal (donante: mujer, nacida en 1971). Se ha obtenido el consentimiento informado. El fototipo de la piel se ha analizado con un espectrocolorímetro y se ha clasificado como "morena" (ángulo ITA ° = 9,3°) (escala de pigmentación: muy claro < claro < intermedio < bronceado < moreno < oscuro) (Del Bino et al., *Pigment Cell Research*, 19. 2006).

10 Preparación de muestras de piel: Las muestras de piel se han cortado en trozos de aproximadamente 8x3 mm ($\varnothing$ x espesor) y se han cultivado hasta el día 6. Se han usado catorce muestras de piel para cada tratamiento. Se han cultivado dos muestras de piel para realizar el ensayo de viabilidad de la piel, seis para realizar la pigmentación de la piel y los análisis de colágeno y seis para la prueba de SBC.

15 Cultivo de órganos: las muestras de piel se han cultivado en una interfase aire-líquido en un anillo perforado de acero inoxidable en contacto con medio de cultivo (medio E de Williams modificado) hasta el día 6. El medio de cultivo se ha renovado cada tres días (es decir, día 0-3).

Tratamientos: tanto las muestras de ensayo como los controles se han aplicado por vía tópica y se han renovado diariamente. La aplicación se ha llevado a cabo como sigue: las biopsias de la piel se han limpiado suavemente con un disco de algodón y se han aplicado 4 μ l de tratamiento para cada muestra ensayada en la parte superior de cada pieza y se han cubierto con una membrana de suministro de 7 mm de $\varnothing$.

20 Viabilidad de la piel: después de 6 días de incubación, se han pesado dos biopsias de piel y, si era el caso, se han reducido en la porción dérmica, con el fin de tener aproximadamente el mismo peso para todas ellas. Las muestras se han lavado y procesado con bromuro de metiltiazolidifeniltetrazolio (MTT). El MTT es convertido en MTT-formazán de color azul oscuro insoluble en agua por las deshidrogenasas mitocondriales. Posteriormente, los cristales azules se han solubilizado y se ha medido la intensidad del color, que es directamente proporcional a la vitalidad de la piel, con un lector de placa a una longitud de onda de 570 nm. Siendo el día 6 el punto final del ensayo de viabilidad de la piel, este análisis no se ha realizado en las muestras detenidas el día 2.

25 Cuantificación de las células de quemaduras solares (SBC): las SBC son queratinocitos que sufren apoptosis después de haber recibido una dosis fisiológica de UVB que daña de forma irreversible y grave su ADN. Este ensayo permite investigar, después de tinción histoquímica, el efecto de un compuesto probado para prevenir o mitigar el daño del ADN como consecuencia de la exposición a la luz UVB. Dentro de este procedimiento experimental, la tinción con hematoxilina-eosina se realiza en cortes de piel. Se obtienen doce secciones de piel de las muestras de piel que pertenecen a cada tratamiento.

30 Colágeno 3: se han inmunoteñido secciones de piel con el anticuerpo seleccionado. La cantidad de antígeno presente en cada portaobjetos se ha evaluado estimando la intensidad y la distribución del rojo dentro de un área seleccionada de la dermis usando Image J (NIH-USA). El anticuerpo seleccionado para el colágeno 3 ha sido el anti-colágeno 3 monoclonal de ratón (Sigma cat nº c7805).

35 Análisis estadístico: todos los datos cuantitativos se han resumido en términos de la puntuación media para cada tratamiento. Las medidas de variación como desviación estándar y error estándar de la media (eem) se han aplicado a las puntuaciones originales. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante anova de una vía con prueba de permutación seguida de comparaciones a posteriori por parejas - prueba de permutación de Dunnett y comparaciones a posteriori por parejas - pruebas de permutación HSD de Tukey.

Resultados:

Viabilidad de la piel: El 10-HSA no afectó a la viabilidad de la piel en ninguna de las 3 concentraciones ensayadas (0,1, 1 y 10 mg/ml).

45 Células de quemaduras solares: Como se esperaba, la irradiación UV ha aumentado significativamente la presencia de células de quemaduras solares (SBC) (+225%). La crema de protección solar seleccionada, disponible en el mercado (es decir, Eucerin 50+ Kids) ha mitigado la formación de SBC (-25% frente a UV no tratadas). El 10-HSA ha mostrado una protección en el aumento de SBC inducido por UV de 27 a 30%.

50 Colágeno 3: El 10-HSA indujo la síntesis de colágeno tipo 3. Cuando se ensayó con 0,1 mg/ml y 1 mg/ml el 10-HSA aumentó significativamente la expresión de colágeno 3 (+49% y +57% respectivamente).

Ejemplo 12: Efecto de 10-HSA en la modulación de MMP-1

Muestra de piel: se ha usado piel humana de cirugía plástica abdominal (donante: hombre, nacido en 1948). Se ha obtenido el consentimiento informado. El fototipo de la piel se analizó con un espectrocolorímetro y se clasificó como "Clara" (ángulo ATI ° = 50°) (escala de pigmentación: muy claro < claro < intermedio < bronceado < moreno < oscuro) (Del Bino et al., *Pigment Cell Research*, 19. 2006).

Preparación de muestras de piel: las muestras de piel se cortaron en trozos de 8x3 mm (Ø x espesor) y se cultivaron hasta el día 2. Se han cultivado dos muestras de piel para cada tratamiento para realizar el análisis de MMP-1.

Cultivo de órganos: las muestras de piel se cultivaron en una interfase de aire-líquido en un anillo perforado de acero inoxidable en contacto con medio de cultivo (medio E de Williams modificado) hasta el día 2. El medio de cultivo se ha renovado cada tres días (es decir, día 0-3).

Tratamientos: tanto las muestras de ensayo como los controles se han aplicado por vía tópica, renovado 1 hora antes de la irradiación de UVB. Justo antes de la irradiación, los tratamientos se han retirado suavemente pero con cuidado de las muestras de piel. La aplicación se ha llevado a cabo de la siguiente manera: las biopsias de piel se han lavado suavemente con un disco de algodón y se han aplicado 4 µl de tratamiento para cada muestra ensayada en la parte superior de cada pieza y se han cubierto con una membrana de suministro de 7 mm de Ø.

Irradiación UV: Las muestras de piel se irradiaron con UVB (60 mJ/cm²) con una fuente de luz UVB (Bio-Link, Vilber Lourmat, Eberhardzell, Alemania) equipada con lámparas de UVB T8-M (312 nm).

Cuantificación de la expresión de MMP-1 por RT-qPCR: Para el análisis de RT-qPCR, se ha extraído el ARN total de la piel de espesor completo usando el mini kit RNAeasy para tejidos fibrosos (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de cuantificación, 400 ng de ARN total se han retrotranscrito usando hexámeros aleatorios y Superscript III (Invitrogen). El ADNc producido se ha usado para realizar una PCR en tiempo real (protocolo SybrGreen) con cebadores específicos para la evaluación de la expresión de MMP-1. Se han usado la ubiquitina y YWHAZ como gen de referencia para la normalización de datos.

Adquisición de datos y análisis estadístico: La RT-qPCR se ha llevado a cabo en el termociclador RotorGene (Corbet lifescience) y se ha usado el software REST 2009 V2.0.13 (Qiagen) para el análisis de datos.

Resultados del análisis de la expresión de MMP-1: Como se esperaba, la irradiación con UVB (1 J/cm²) ha mejorado de manera significativa y notable la expresión de MMP-1 (+438% frente al UV no tratado). El filtro UV seleccionado disponible en el mercado ha inhibido significativamente la actividad promovida por UV (-45% frente a UV no tratado). El 10-HSA ha reducido significativa y considerablemente la expresión de MMP-1 en comparación con su vehículo (es decir, DMSO).

Ejemplo 13: reducción del marcador de estrés inducido por UV p53

El cultivo celular se realizó como en el ejemplo 12 anterior.

Detección y cuantificación de p53: Se han teñido secciones de piel con el anticuerpo para p53 (Abcam, nº ab7757). Las células positivas para p53 se contaron y el valor obtenido se ha dividido entre el área cubierta por la epidermis. Se han procesado dos portaobjetos de cada muestra de piel mediante adquisición de imágenes y análisis relacionados (es decir, 12 imágenes para cada tratamiento de prueba).

Análisis estadístico: todos los datos cuantitativos se han resumido en términos de la puntuación media para cada tratamiento. Las medidas de variación como desviación estándar y error estándar de la media (SEM) se han aplicado a las puntuaciones originales. Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante anova de una vía con prueba de permutación seguida de comparaciones a posteriori por parejas - prueba de permutación de Dunnett y comparaciones a posteriori por parejas - pruebas de permutación HSD de Tukey.

Resultados de p53: Como se esperaba, la irradiación con UVB (1 J/cm²) ha mejorado de manera significativa y notable el marcador de estrés p53 (+8429% frente a UV no tratado). El filtro UV seleccionado disponible en el mercado ha inhibido significativamente la inducción promovida por UV (-67% frente a UV no tratado). El 10-HSA, cuando se ha ensayado con 0,1 mg/ml, ha ejercido una acción protectora sobre la estimulación inducida por UV en p53 (-46% frente a UV DMSO).

Ejemplo 14: Efecto de 10-HSA en el colágeno 3 en fibroblastos dérmicos humanos

Cultivo celular:

Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos obtenidos de piel adulta (donante de 50 años) en placas de 96 pocillos (4000 células/pocillo) y se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) con suero de ternero

fetal al 10% (FCS) y penicilina/estreptomicina al 1% (Life Technologies, Lucerna, Suiza) a 37°C con 5% de CO₂ durante 24 h. Después de cambiar el medio con DMEM bajo en glucosa que contenía FCS al 0,2% de y pen/estrep al 1%, las células se incubaron durante otros 2,5 días. Después, el medio privado de alimento se reemplazó con medio nuevo que contenía los compuestos de ensayo. Después de 48 h de incubación, las células se fijaron en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) que contenía formaldehído al 4% (Life Technologies, Lucerna, Suiza) durante 15 minutos y se permeabilizaron con Triton-X100 al 0,1% en DPBS durante 90 segundos.

Medición de la síntesis de colágeno 3 en fibroblastos humanos normales:

El colágeno 3 se detectó usando anticuerpo de conejo anti-colágeno tipo III humano (BioTrend, Colonia, Alemania), seguido por el anticuerpo IgG secundario conjugado con AlexaFluor 488 (anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo, Life Technologies, Lucerna, Suiza). Se contratiñeron los núcleos con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) de Sigma-Aldrich (Buchs, Suiza). Las células teñidas se analizaron con el lector ArrayScan VTI HCS (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EE.UU.). Se adquirió el total de 49 imágenes por pocillo con un objetivo 10x y las imágenes se analizaron posteriormente usando la bioaplicación v4 "CellHealthProfiling". El colágeno se midió en una región definida alrededor del núcleo y los valores de intensidad de fluorescencia se normalizaron respecto al recuento celular. Los datos se basan en un mínimo de dos experimentos independientes.

Resultados:

El 10-HSA indujo significativamente la síntesis de colágeno tipo III de una manera dependiente de la dosis en fibroblastos tratados (* significancia $p < 0,01$ en relación con el control del medio). Se observó un aumento de 244% en el colágeno tipo III con 10-HSA en una concentración 5 μ M en comparación con las células tratadas con medio (Figura 1).

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético no terapéutico de composiciones tópicas que comprenden ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo, para aplicación en la piel humana para mejorar el estado y aspecto de la piel para reducir el tamaño de los poros de la piel, para reducir la aparición de arrugas y/o para mejorar la función de barrera cutánea.
- 5 2. Uso cosmético no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mejora del estado y aspecto de la piel se selecciona de reducción del tamaño de poros de la piel y reducción de la aparición de arrugas.
3. Uso cosmético no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la mejora del estado y aspecto de la piel se selecciona de reducción de la aparición de arrugas.
- 10 4. Composición que comprende ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo para usar en la mejora del estado y aspecto de la piel, en donde dicho estado y aspecto de la piel se selecciona de reducción de los signos de daño solar y fotoenvejecimiento de la piel.
5. Uso cosmético no terapéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o composición para usar según la reivindicación 4, en donde la composición tópica comprende además un retinoide.
- 15 6. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el retinoide es acetato, fenilbutirato, propionato, octanoato, laurato, palmitato, oleato, linoleato de retinilo; carbonato de alquilo y retinilo; retinoxitrimetilsilano; (todo trans)-retinal o sus acetales; o metoxi PEG-12 retinamida.
7. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de ácido 10-hidroxiesteárico es de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50% en peso de la composición total.
- 20 8. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la cantidad de ácido 10-hidroxiesteárico es de 0,01% en peso a 1% en peso de la composición total.
9. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la cantidad del retinoide o derivado del mismo es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso de la composición total.
- 25 10. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la relación del ácido 10-hidroxiesteárico al retinoide o derivado del mismo es de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000 en peso.
11. Uso cosmético no terapéutico o composición para usar de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la relación del ácido 10-hidroxiesteárico al retinoide o derivado del mismo es de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:30 en peso.
- 30 12. Un método no terapéutico de tratamiento cosmético para mejorar el estado y aspecto de la piel para reducir el tamaño de los poros de la piel, para reducir la aparición de arrugas y para mejorar la función de barrera cutánea, que comprende aplicar en la piel humana una composición cosmética que comprende ácido 10-hidroxiesteárico, una sal o éster del mismo.
- 35 13. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la cantidad de ácido 10-hidroxiesteárico es de 0,01% en peso a 1% en peso de la composición total.
14. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde la composición cosmética comprende además un retinoide.
- 40 15. Método no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la relación del ácido 10-hidroxiesteárico al retinoide o derivado del mismo es de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:30 en peso.

Figura 1

