

**GEL HIDRÓFOTO BASADO EN VITAMINA E LIBRE DE PRODUCTOS DE
SILICONA PARA APLICACIÓN TÓPICA**

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere generalmente a una formulación para uso tópico y en particular a una preparación en la forma de un gel hidrófobo (lipogel) basado en vitamina E, libre de productos de silicona.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La vitamina E y derivados de la misma son sustancias que son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica y cosmética, en virtud de sus propiedades antioxidantes y su actividad expulsión de radicales libres, en la preparación de
15 formulaciones para el tratamiento de enfermedades de la piel, o para combatir o prevenir manchas en la piel.

La vitamina E, particularmente en su forma de acetato de tocoferol, es fácil de untar, se absorbe con sorprendente rapidez, no da sensaciones de calor, deja la piel suave,
20 elástica y no pegajosa, y es resistente a la limpieza con el agua o detergentes. Por otra parte, debido al hecho de que el acetato de vitamina E no es una molécula ajena al organismo humano, se puede integrar fácilmente en los lípidos presentes en el estrato córneo y puede facilitar la absorción de
25 sustancias dispersas en la misma a través de la piel.

Las composiciones cosméticas del cuidado de la piel que asocian la vitamina E con sustancias humectantes son ampliamente conocidas: la hidratación del estrato córneo es la clave para una piel suave, determinando en gran medida propiedades de barrera y permeación/transpiración de la misma. Estas composiciones tienen predominantemente una base acuosa o hidrolipídica: e emulsiones, geles acuosos, espumas, etc., en donde la acción humectante es ejercida por el componente acuoso.

También hay composiciones tópicas con una base hidrófoba, esto es, composiciones libres de agua, principalmente utilizadas para el cuidado de los labios o como bálsamos. En la ausencia de agua en la formulación, la humectación se obtiene aquí indirectamente, haciendo el área tratada más elástica y más permeable a la humedad ambiental.

Por ejemplo, la solicitud de patente FR 2978661 describe un bálsamo que consiste casi exclusivamente de lípidos neutros y polares, con pequeñas cantidades (0.1-2%) de ingredientes activos, p.ej., vitamina E. La solicitud de patente CN 102688162 divulga una formulación de brillo que incluye manteca de karité, triglicérido de ácido caprílico y cáprico e ingrediente activo en pequeñas cantidades, p.ej., 0.5% de vitamina E. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 2013/319889 divulga composiciones para el cuidado de la piel que contienen cera de abejas, manteca de cacao,

manteca de karité, una mezcla compleja de aceites vegetales, junto con cantidades muy pequeñas de ingrediente activo, p.ej., vitamina E.

En todas las publicaciones mencionadas anteriormente, los autores no estudiaron la incorporación de altas cantidades de ingrediente activo en la composición, ni la estabilidad de las composiciones resultantes; en la mayoría de los casos estas composiciones con una viscosidad altamente variable depende de la temperatura, con una textura aceitosa cuando está en contacto con la piel.

Una forma moderna y ampliamente apreciada para la humectación de la piel por medio de sustancias hidrófobas es aquella que consiste de gel hidrófobo o lipogel: estas son composiciones que tienen baja viscosidad, afectada marginalmente por la temperatura ambiental, fácilmente aplicables también sobre grandes superficies de piel, y capaces de formar sobre la misma una capa delgada y estable que protege la piel y mantiene la composición en el sitio de aplicación, extendiendo en el tiempo el efecto de elasticidad y humectación. A diferencia de las cremas basadas en grasa, el lipogel no tiene una textura aceitosa cuando entra en contacto con la piel, dando al usuario por lo tanto una sensación más placentera con la aplicación del mismo; en particular el lipogel no tiende a fluidizar en la temperatura de la piel: de hecho, su textura no se regula por la

viscosidad de las grasas contenidas en el mismo, sino por la formación de una red molecular tridimensional (gel) que reduce la densidad del producto y asegura su estructuración en una manera sustancialmente independiente de la temperatura.

Por ejemplo, la solicitud WO 98/10793 del mismo Solicitante describe un gel hidrófobo para un uso tópico, que consiste de vitamina E y una ciclometicona: mezcla de dimeticonol en relación de 8:2 en peso, con o sin aceite de ricino hidrogenado; en particular se proporcionaron dos ejemplos de formulación, en donde altas cantidades de vitamina E (20 o 30% del peso total de la composición) han sido utilizadas en asociación con una mezcla de 8:2 de ciclometicona/dimeticonol y opcionalmente 5% de aceite de ricino hidrogenado.

Tales geles probaron ser excelentes formulaciones para uso cosmético; sin embargo, con el tiempo, mostraron una cierta tendencia a separar una fase líquida (sinéresis).

Este problema ha sido superado por los geles hidrófobos descritos subsecuentemente en la solicitud de patente EP 998 943, en nombre del Solicitante, donde se describen geles hidrófobos estables, basados en acetato de vitamina E, una silicona volátil, y aceite de ricino hidrogenado; una limitación de estas composiciones se representa por el uso de porcentajes significativos de productos de silicona sintética

(ciclometicona, hexametildisiloxano, etc.), que pueden representar hasta el 70% en peso de la composición: estos son elementos no naturales para la piel, posiblemente relacionados con eventos de sensibilización y causa conocida de toxicidad ambiental. Por otra parte, no es fácil de remover estos componentes, lo cual habilita la humectación adecuada de la piel y forma geles estables con altas cantidades de vitamina E. Por lo tanto, todavía hay la necesidad de nuevas formulaciones de gel hidrófobo, que incorporen altas cantidades de vitamina E, que eviten el uso de productos de silicona y utilizan componentes naturales, iguales o similares a aquellos que ocurren de manera natural en la piel, y muestran una alta actividad de humectación.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En vista de estas necesidades, el Solicitante ha desarrollado ahora una nueva formulación para uso tópico en la cual los componentes hidrófobos específicos, en rangos de concentración específicos, cooperan en una manera sinérgica para proporcionar un gel hidrófobo (lipogel) con altas cantidades de vitamina E, gran poder humectante, sin el uso de productos de silicona, y altamente similar a la composición de la piel.

La nueva formulación en cuestión, completamente basada en sustancias naturales, comprende, en porcentajes en peso en

25

el peso total de la formulación:

- del 10 al 50% de vitamina E,
- del 20 al 60% de una manteca vegetal o una cera,
- del 10 al 30% de un triglicérido de ácido caprílico
5 y cáprico,
- del 3 al 10% de un agente gelificante para lípidos,
tal como, p.ej., el triglicérido de ácido palmítico y
esteárico.

En pruebas experimentales llevadas a cabo por el
10 Solicitante, la presente invención probó ser extremadamente
efectiva en promover la humectación de la piel, con un efecto
marcado después de pocas horas desde la administración y
durando muchas horas sin la necesidad de nueva aplicación,
incluso más efectiva que los geles hidrófobos actualmente
15 conocidos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra los resultados de prueba de
humectación de piel (evaluación corneométrica) después de la
20 aplicación de la formulación de la presente invención (VEA
LIPO 3) y la composición de referencia (VEA LIPOGEL), en
comparación con controles sin tratar.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 El término "libre" de productos de silicona, como se utiliza

en este documento con referencia a las presentes formulaciones, significa que dichos productos de silicona están ausentes de las formulaciones o pueden estar presentes solamente en cantidades de traza o como impurezas, sin
5 afectar las propiedades de la formulación. A su vez, el término "productos de silicona" se refiere a cualquier producto polimérico que comprende silicio; el término se relaciona particularmente, pero no exclusivamente, con productos comúnmente encontrados en composiciones tópicas,
10 tales como silicona, dimeticona, ciclometicona, dimeticonol, polisiloxanos, etc.

El término "hidrófobo" con referencia a las presentes formulaciones significa que no contiene agua u otro solvente acuoso o polar en ningún estado, p.ej., libre o emulsionado,
15 incluyendo en su lugar las sustancias hidrófobas enlistadas en la presente invención.

En las presentes composiciones, el contenido de vitamina E está comprendido entre el 10 y el 50%, preferiblemente comprendido entre el 20 y el 40%, por ejemplo entre el 25-35%
20 en peso del peso de la composición. La vitamina E se puede utilizar en todas sus formas (tocoferoles y tocotrienoles, isómeros (alfa, beta, gamma, delta) y derivados de los mismos). Se prefiere el uso de la vitamina E en la forma de acetato de tocoferol. La vitamina E da a las presentes
25 composiciones propiedades protectoras de la piel útiles,

reduciendo los eventos de oxidación de radicales, previniendo el fenómeno de envejecimiento, y contribuyendo a la suavidad de la capa que cubre la piel por medio del producto que queda en la piel después de la administración.

- 5 La manteca vegetal utilizada en estas formulaciones puede ser cualquiera de aquellas comúnmente disponibles, tales como manteca de: karité, cacao, almendras, kokum cucpacu, té verde, albaricoque, naranja, limón, pistacho, café, etc. La manteca de karité es particularmente preferida.
- 10 También se puede escoger cera de entre aquellas comúnmente disponibles; las ceras preferidas son cera de arroz y cera de abejas. La manteca vegetal o cera se emplea en una cantidad del 20 al 60%, preferiblemente del 30 al 50%, por ejemplo el 35-45%.
- 15 El triglicérido de ácido caprílico y cáprico (nombre de la INCI: (Triglicérido Caprílico/Cáprico)) es un triéster de glicerol sintético con ácidos C8-C10 - ácido caprílico (C8) y cáprico (C10) derivado de fraccionamiento de aceite de coco. Es un líquido incoloro a ligeramente amarillo, de baja
- 20 viscosidad, sin olor. Es un buen sustituto para los aceites vegetales y es estable a la oxidación con respecto a lo último debido a que es completamente saturado. Tiene propiedades emolientes sobresalientes. Este producto se emplea en las presentes formulaciones en una cantidad
- 25 comprendida entre el 10 al 30%, preferiblemente entre el 15

al 25%.

El agente gelificante para lípidos es un triglicérido de ácido palmítico y esteárico (nombre de la INCI: Triglicérido Palmítico/Esteárico); alternativamente, se puede escoger de
5 entre aquellos comúnmente disponibles, por ejemplo polímeros de dibutil lauroil glutamida, dibutil etilhexanoil glutamida, magnesio/aluminio/hidróxido/carbonato, hidróxido de magnesio, hidróxido de carbonato de zinc/hidróxido de aluminio, sílice o metilcelulosa. El agente gelificante preferido es el
10 triglicérido de ácido palmítico y esteárico, el cual también tiene propiedades emolientes y antioxidantes de la piel; es un producto altamente amigable con el ambiente, estable a la oxidación ya que es completamente saturado. El producto es comercialmente disponible de diferentes fuentes, p.ej., bajo
15 la marca Olifeel® (perlas). Este producto se emplea en las presentes formulaciones en una cantidad comprendida entre el 3 al 10%, preferiblemente entre el 3 al 9%.

Las presentes formulaciones pueden contener opcionalmente una cantidad menor de ceramida y/o
20 fitoesteroides. La ceramida es un líquido de cera que consiste de esfingosina y ácidos grasos; está generalmente presente en el estrato córneo, donde previene eventos de deshidratación y aumenta la función de barrera. Se conocen nueve ceramidas naturales, todas de las cuales se pueden utilizar de acuerdo
25 con la invención, ya sea solas o mezcladas conjuntamente.

Particularmente preferida es la ceramida-NP o ceramida-3, que consiste de esfingosina de N-acilo y ácidos grasos no hidroxilados.

Los fitoesteroles son un grupo de esteroides vegetales, con estructura similar al colesterol. El estigmasterol, sitosterol, campesterol, etc., los cuales se pueden utilizar solos o combinados, son miembros típicos de esta clase. Las composiciones preferidas pueden comprender del 0.01 al 1% de ceramida (preferiblemente del 0.01 al 0.4%) en peso en la composición total. Pueden además comprender del 0.1 al 2% de fitoesteroles en peso en la composición total.

Opcionalmente, las formulaciones de la invención pueden incluir ingredientes adicionales, ya sea como excipientes o ingredientes activos adicionales. Entre los excipientes se menciona en particular el aceite de ricino hidrogenado, preferiblemente presente como porcentaje del 1 al 10%, más preferiblemente del 0.1 al 6% en peso de la composición. Excipientes adicionales pueden ser componentes hidrófobos, modificadores de reología, conservadores, perfumes, etc. adicionales. Los componentes hidrófobos adicionales son, por ejemplo, aceites vegetales y ésteres de ácidos grasos tales como palmitato de octilo, miristato de isopropilo y oleato de etilo o mezclas de los mismos.

El gel hidrófobo de acuerdo con la invención disuelve de manera efectiva o suspende principios farmacéuticamente

activos, también en grandes cantidades.

Ejemplos de ingredientes activos que se pueden utilizar (además de la vitamina E) son: antibióticos, tales como gentamicina, neomicina, clindamicina y tetraciclinas, corticosteroides, tales como acetato o butirato de hidrocortisona, valerato de diflucortolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona y ésteres de betametasona, ácido transretinoico, retinoides sintéticos, calcipotriol, vitaminas tales como retinol y sus derivados (acetato y palmitato de retinol), derivados lipófilos del ácido ascórbico, tal como ácido ascórbico palmitoil, vitamina K, vitamina D, vaso-protectores, tales como flavonoides y agentes antiinflamatorios tópicos. Preferiblemente se utilizan sustancias activas lipófilas, las cuales se disuelven de manera efectiva en el medio hidrófobo actual; sin embargo, no se excluye la adición de sustancias activas hidrófilas, en este caso suspendidas o incorporadas de otra manera dentro de la composición.

La invención incluye un proceso para preparar el gel hidrófobo descrito anteriormente; en un sentido más general, el proceso comprende mezclar conjuntamente dicha vitamina E, manteca vegetal o cera, agente gelificante y cualquier ceramida, fitoesterol y aceite de ricino hidrogenado, en los porcentajes antes mencionados de los mismos.

La invención también cubre el uso del lipogel hidrófobo

previamente descrito como producto cosmético tópico humectante y protector de la piel.

El gel hidrófobo de acuerdo con la invención tiene excelente estabilidad, excelente untado en la piel, y se
5 absorbe rápidamente. Después de la aplicación del gel hidrófobo de acuerdo con la invención, la piel queda extremadamente suave y sedosa. En comparación con los lipogeles conocidos, este permite lograr más temprano un efecto humectante sustancial, que se mantiene muchas horas
10 después de la aplicación.

Para ilustración adicional de la presente invención, en lo sucesivo se proporcionan algunos ejemplos de preparación no limitativos y pruebas de eficacia del gel hidrófobo de acuerdo con la invención.

15

Ejemplo 1: Preparación del Lipogel

De acuerdo con la invención, se preparó una formulación de acuerdo con la siguiente composición, donde los porcentajes se pretenden en peso de la composición total.

- 20 - acetato de tocoferol: 31%
- manteca de karité: 38%
- triglicérido de ácido caprílico y cáprico: 20%
- triglicérido de ácido palmítico y esteárico: 7.0%
- ceramida-NP: 0.3%
- 25 - fitoesteroles: 0.4%

- aceite de ricino hidrogenado: 2.5%

El método de preparación es como sigue: preparar una primera fase que comprende vitamina E, aceite de ricino hidrogenado, fitoesteroides, ceramidas calentando todo hasta 5 120°C para obtener una solución homogénea. En un recipiente separado se calientan los ingredientes faltantes hasta 60°C. Después se combinan conjuntamente las dos fases y se mezclan por aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente.

10 **Ejemplo 2: Evaluación del Efecto Humectante**

2.1 corneómetro

El corneómetro es un dispositivo para medir el contenido de humedad de las capas superficiales de la epidermis.

Consiste de una sonda que, descansando sobre el área de 15 interés de la piel, mide la conductancia eléctrica de la superficie de la piel, que varía dependiendo del contenido de humedad de la piel.

Esto significa que el dispositivo explota el principio físico por el cual el área de la superficie de la piel 20 (estrato córneo) muestra una resistencia eléctrica al flujo de corriente, que es más bajo, mientras más hidratada está la piel. El método no se ve afectado por otros componentes dentro del estrato córneo (p.ej., sales). El ensayo es llevado a cabo colocando en la superficie de la piel una 25 sonda, la cual es recorrida por una corriente eléctrica muy

débil, y subsecuentemente se lee el valor de conductancia correspondiente, que se relaciona con el contenido de agua de la epidermis en el punto de medición.

5 **2.2 Objetivos de Prueba**

El propósito de la prueba es la evaluación de la capacidad humectante de la composición del ejemplo 1 (Vea Lipo) a través de un periodo de 8 horas, en comparación con sujetos no tratados (control negativo) o con sujetos tratados con un
10 lipogel anhidro basado en silicona (Vea Lipogel), como producto de referencia descrito en la solicitud de patente EP 998 943, párrafo [0023].

2.3 Materiales y Métodos

15 Un lote de prototipo de VEA LIPO3 ha sido utilizado para la prueba. La evaluación se llevó a cabo con el Corneómetro CM825. La prueba se llevó a cabo en 10 voluntarios, quienes firmaron y fecharon módulos de Consentimiento Informado y Política de Privacidad antes del ensayo.

20 A cada voluntario se le pidió que se sentara en el laboratorio por al menos 15 minutos. El investigador llevó a cabo una medición del nivel de humectación de referencia en tres áreas del antebrazo volar derecho e izquierdo, antes de aplicar el producto de investigación. Cada área tiene un
25 tamaño de 5x2 cm. Se llevaron a cabo 5 mediciones de cada

área. Se consideró la media de las mediciones para cada área en cada tiempo (T0, T4 y T8).

Después de esta medición, el investigador aplicó:

- en un área A: VEA LIPO3
- 5 - en un área B, diferente de la previa: VEA LIPOGEL
- una tercera área C, sin tratar a lo largo de todo el ensayo, sirvió como un control negativo.

Después se llevaron a cabo dos verificaciones en un lapso de 4 horas. En cada verificación, se le pidió al
10 voluntario que esperara en la habitación por al menos 15 minutos antes de llevar a cabo las mediciones requeridas en las tres áreas.

3. Resultados

15 Un acrónimo de leyenda utilizado para identificar las áreas, se representa a continuación:

A = área de aplicación de VEA LIPO3

B = área de aplicación de VEA LIPOGEL

C = área utilizada como control negativo

20 T0 = media de 5 mediciones llevadas a cabo antes de la aplicación del producto

T4 = media de 5 mediciones tomadas 4 horas después de la primera aplicación

25 T8 = media de 5 mediciones tomadas 8 horas después de la primera aplicación. Los valores obtenidos de la medición

llevada a cabo en las 4 y 8 horas desde el inicio de la prueba se compararon con las mediciones de referencia (T0).

Área A: VEA LIPO3						
Voluntario	T0	T4	T8		T4/T8	T8/T0
1	42.00	45.00	44.60		1.07	1.06
2	30.60	38.40	43.20		1.25	1.41
3	52.20	51.00	53.00		0.98	1.02
4	50.80	46.00	53.40		0.91	1.05
5	38.40	42.00	42.60		1.09	1.11
6	30.60	37.80	30.80		1.24	1.01
7	31.60	40.20	36.30		1.27	1.15
8	36.20	44.00	50.00		1.22	1.38
9	33.00	40.20	36.20		1.22	1.10
10	41.33	48.83	42.60		1.18	1.03
Media	38.67	43.34	43.27		1.14	1.13

Área B: VEA LIPOGEL						
Voluntario	T0	T4	T8		T4/T8	T8/T0
1	33.80	34.30	33.50		1.01	0.99
2	34.40	39.20	44.20		1.14	1.28
3	51.60	48.60	44.40		0.94	0.86
4	58.80	48.60	58.60		0.83	1.00
5	40.40	30.00	44.60		0.74	1.10
6	32.00	24.60	35.60		0.77	1.11
7	30.60	30.80	32.40		1.01	1.06
8	35.30	34.80	52.00		0.99	1.47
9	30.80	22.40	36.60		0.73	1.19
10	34.40	43.80	41.00		1.27	1.19
Media	38.21	35.71	42.29		0.94	1.13

Área C: CONTROL						
Voluntario	T0	T4	T8		T4/T8	T8/T0
1	50	50	50		1	1
2	27	27	27		1	1
3	47	47	46		1	1
4	57	57	57		1	1
5	38	38	39		1	1
6	29	29	31		1	1
7	37	37	37		1	1
8	49	49	52		1	1
9	37	37	37		1	1
10	40	40	38		1	1
Media	41	41	41		1	1

Los datos obtenidos del área de aplicación de VEA LIPO3 y VEA LIPOGEL fueron comparados posteriormente con los datos detectados dentro del área de control C, respectivamente, obteniendo los siguientes resultados.

Comparación de VEA LIPO3 y Control Negativo en T4			
Voluntario	T4/T0 Lipo3	T4/T0 Control	Lipo3 vs Control
1	1.07	1	1.07
2	1.25	1	1.25
3	0.98	1	0.98
4	0.91	1	0.91
5	1.09	1	1.09
6	1.24	1	1.24
7	1.27	1	1.27
8	1.22	1	1.22
9	1.22	1	1.22
10	1.18	1	1.18
Media			1.14

Comparación de VEA LIPOGEL y Control Negativo en T4			
Voluntario	T4/T0 Lipo3	T4/T0 Control	Lipo3 vs Control
1	1.01	1	1.01
2	1.14	1	1.14
3	0.94	1	0.94
4	0.83	1	0.83
5	0.74	1	0.74
6	0.77	1	0.77
7	1.01	1	1.01
8	0.99	1	0.99
9	0.73	1	0.73
10	1.27	1	1.27
Media			0.94

Los datos de conductancia promediados anteriores se resumen y muestran en forma gráfica en la **Figura 1**.

En resumen, los resultados obtenidos muestran que VEA LIPO3 después de 4 horas tiene un mayor efecto humectante que VEA LIPOGEL con un aumento general del 21% y provoca un aumento de humectación del 14% en comparación con la piel sin tratar.

El mayor efecto humectante de VEA LIPO3 con respecto a VEA LIPOGEL se observó hasta después de 8 horas después de la aplicación mientras se mantiene un nivel de humectación mayor que el de referencia (controles sin tratar). A partir de estos datos se puede deducir de manera razonable que VEA LIPO3 se absorben más rápido que VEA LIPOGEL, ejerciendo por lo tanto más rápido y de manera más intensa su efecto humectante.