

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 140**

21 Número de solicitud: 201331146

51 Int. Cl.:

A23L 1/30

(2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

26.07.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

26.02.2015

Fecha de la concesión:

17.12.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

28.12.2015

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2014/070362

73 Titular/es:

ISDIN, S.A. (100.0%)

C/ Provençals, 33

08019 BARCELONA (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

TRULLÀS CABANAS, Carles

74 Agente/Representante:

ZEА CHECA, Bernabé

54 Título: **COMBINACIÓN PARA DISMINUIR LA HIPERPIGMENTACIÓN DE LA PIEL**

57 Resumen:

Combinación para disminuir la hiperpigmentación de la piel.

Se refiere al uso de una combinación que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la preparación de una composición oral para disminuir la hiperpigmentación de la piel, donde dicha composición se administra secuencial o separadamente en combinación con una composición tópica que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más excipientes y/o portadores aceptables para uso tópico. También se refiere a un kit que comprende una composición oral y una composición tópica con los mencionados componentes.

ES 2 530 140 B1

DESCRIPCIÓN

Combinación para disminuir la hiperpigmentación de la piel

5 Esta invención se refiere al campo de las composiciones para el cuidado de la piel. Más concretamente se refiere a un método para disminuir la hiperpigmentación de la piel. En particular, la invención se refiere al uso combinado de una composición oral y una composición tópica para dicho uso.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

La melanina en los humanos es la principal responsable del color de la piel. La melanina es producida por los melanocitos de la epidermis en respuesta a factores medioambientales, tales como la exposición al sol. Diferentes causas ambientales o
15 fisiológicas pueden producir trastornos en la producción de la melanina. La pigmentación no homogénea de la piel es causa de preocupación por sus efectos estéticos no deseados, lo que hace que se busquen cosméticos con el fin de mitigar dichos efectos.

20 La radiación UV es el principal causante de las manchas pigmentarias debidas al sol. En particular, la hiperpigmentación de la piel, tal como el melasma, se debe a un exceso de melanina en la piel. El melasma tiene un fuerte impacto en la calidad de vida de los individuos afectados ya que las lesiones ocurren principalmente en la cara. Estas manchas son de más fácil aparición en ciertas situaciones, tales como pieles
25 que ya han tenido alteraciones pigmentarias, mujeres embarazadas, personas que están bajo el uso de medicamentos fotosensibilizantes como algunos anticonceptivos y piel comprometida tras un procedimiento dermatológico. Las principales actuaciones en la terapia del melasma son proporcionar protección frente a la luz ultravioleta, retardar la proliferación de melanocitos, inhibir la formación de melanina y
30 melanosomas y promover la degradación de la melanina en los melanosomas.

El uso de formulaciones tópicas con color es parte importante en el tratamiento en los sujetos que presentan hiperpigmentación de la piel. Por otro lado, los antioxidantes juegan un papel relevante en el tratamiento de la hiperpigmentación así como en la
35 protección de la piel frente al sol.

Las proantocianidinas, y en particular el Pycnogenol®, suelen conferir a las formulaciones tópicas un color difícil de enmascarar, cuya aplicación sobre la piel supone un problema estético adicional para la población que sufre de
5 hiperpigmentación de la piel. Así, una formulación tópica que incluyera todos los ingredientes activos de interés, incluyendo las proantocianidinas, no permitiría personalizar el color de la formulación según las necesidades de cada fototipo de piel y, por tanto, no cubriría este aspecto del tratamiento de los sujetos. Además, la presencia de determinados activos antioxidantes en las formulaciones tópicas no
10 permite desarrollar formulaciones con elevados factores de protección y adecuada cosmeticidad, al no ser posible la incorporación de una alta concentración de filtros solares, para aumentar así la eficacia del tratamiento cosmético de la hiperpigmentación de la piel. Por otra parte, la vía de administración tópica hace complicado incluir una gran cantidad de antioxidantes, que suelen ser inestables por
15 esta vía.

El artículo de J. Yamakoshi J. *et al.* "Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma", *Phytother Res.* 2004, vol. 18, pp. 895–899, describe que la administración oral de extracto de semilla de uva reduce de forma efectiva la
20 hiperpigmentación en mujeres con cloasma.

El documento WO2005070383 describe una composición oral que contiene Pycnogenol (extracto de corteza de pino), vitamina C y vitamina E para inhibir la producción de melanina en la piel.
25

Para posibilitar una acción adecuada contra la hiperpigmentación de la piel se necesita una acción adecuada entre agentes antioxidantes y agentes protectores que actúen como filtro de la radiación solar.

30 Aunque se conocen numerosos productos comerciales, tanto de administración tópica como de administración oral, destinados a mitigar la hiperpigmentación de la piel, todavía no hay ningún producto que sea totalmente eficaz para dicho uso. Por tanto, existe todavía la necesidad de proporcionar un método seguro y efectivo para disminuir la hiperpigmentación de la piel.

35

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una combinación de composiciones y un método de aplicación para disminuir la hiperpigmentación de la piel que proporciona un efecto muy superior a las formulaciones actualmente conocidas.

Los inventores han encontrado sorprendentemente que puede conseguirse un efecto de disminución de la hiperpigmentación, tal como en el melasma, mediante la combinación de la administración por vía oral de una composición que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva con la administración por vía tópica de una composición que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30. Dicha combinación permite aumentar la selectividad de acción sin producir un efecto despigmentante en zonas no lesionales o perilesionales, de manera que se produce un efecto homogéneo de modulación de la tonalidad de la piel.

Según lo anterior, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la preparación de una composición oral A para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición se administra secuencial o separadamente en combinación con una composición tópica B que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables para uso tópico. Este aspecto puede formularse como una composición oral A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición se administra secuencial o separadamente en combinación con una composición tópica B que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30. Este aspecto también puede formularse como un método para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un sujeto, donde el método comprende a) la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de una composición oral A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral, en combinación con b) la administración en la zona de la piel hiperpigmentada de una cantidad segura y efectiva de una composición tópica B que

comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.

5 Las composiciones de la invención tienen por objeto su uso para disminuir la hiperpigmentación de determinadas zonas de la piel, en especial de la piel de la cara, con el fin de obtener una tonalidad homogénea de la piel y acorde con la coloración de las zonas de la piel que no han sufrido hiperpigmentación y mejorar así la apariencia de la piel.

10 La combinación de los activos del extracto de corteza de pino y del extracto de semilla de uva incluidos en la composición de administración oral permite aplicar un rango de proantocianidinas más amplio, lo que proporciona una mayor protección antioxidante.

15 La utilización concomitante de la mencionada composición de administración oral y de la composición de administración tópica permite tratar a los sujetos con hiperpigmentación con una combinación de principios activos que actúan directamente sobre las manchas de la piel, a la vez que se protege la piel de los efectos directos de la exposición solar que empeoran o causan hiperpigmentación de la piel. La ingesta oral de los antioxidantes permite mejorar el nivel de actividad antioxidante de las
20 células, haciendo que éstas sean menos susceptibles a la acción de los rayos solares.

Como puede verse a raíz de los ejemplos, dicha combinación específica de principios activos produce un efecto inesperado en las zonas hiperpigmentadas de la piel debido al efecto sinérgico producido por la acción conjunta a través de dos vías de
25 administración distintas. Además, el uso combinado de los dos productos permite un tratamiento más constante y un efecto más uniforme que en su aplicación por separado no combinada. De este modo la acción final del tratamiento conjunto es más eficaz que la aplicación no combinada de los productos oral y tópico por separado.

30 Para que actúen sinérgicamente, los componentes de la combinación de la invención deben estar en una cantidad segura y efectiva para producir el efecto de disminución de la hiperpigmentación de la piel y homogeneizar su tonalidad.

El experto en la materia entenderá que una de las composiciones puede prescribirse
35 para ser utilizado conjuntamente con la otra composición para disminuir la

hiperpigmentación de la piel.

En consecuencia, un aspecto de la invención proporciona el uso de una combinación que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la
5 preparación de una composición oral A para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición tópica B que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico. Este aspecto también puede formularse como una composición A que comprende una
10 cantidad segura y efectiva de extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición B que comprende una cantidad segura y efectiva de feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o
15 más componentes aceptables para uso tópico.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de una combinación que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 para la preparación de una
composición tópica B para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano,
20 donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición oral A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral. Este aspecto también puede formularse como una composición B que comprende una cantidad segura y efectiva de feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o
25 más componentes aceptables para uso tópico para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición A que comprende una cantidad segura y efectiva de extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral.

30

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición oral que comprende:

- de un 1% a un 30% en peso de extracto de corteza de pino con respecto al peso total de la composición, y
- de un 1% a un 30% en peso de extracto de semilla de uva con respecto al peso
35 total de la composición,

junto con uno o más componentes aceptables para uso oral.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición tópica que comprende:

- de un 0,1% a un 10% en peso de feniletilresorcinol con respecto al peso total de la composición,
 - de un 0,1% a un 10% en peso de niacinamida con respecto al peso total de la composición, y
 - de 0,5 a 100 ppm (partes por millón) de tetrapéptido-30,
- junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.

Finalmente, todavía otro aspecto de la invención proporciona un kit para disminuir la hiperpigmentación de la piel que comprende:

- a) un envase que contiene una forma de administración oral de una composición A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral;
- b) un envase que contiene una composición B tópica que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico; y
- c) instrucciones para facilitar el uso conjunto de la forma de administración oral y de la composición tópica por parte de un sujeto con problemas de hiperpigmentación de la piel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Todos los términos tal como se utilizan en el presente documento deben entenderse según su significado ordinario conocido en la técnica, a menos que se indique lo contrario. Otras definiciones más específicas para ciertos términos utilizados en el presente documento se indican a continuación y pretenden aplicar de forma uniforme a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que se proporcione otra definición más amplia de forma expresa.

El término "porcentaje en peso", también referido como % en peso, tal como se utiliza aquí se refiere al porcentaje de cada ingrediente de la composición en relación con el peso total.

El término "relación" tal como se utiliza aquí se entiende en el sentido habitual de la magnitud de cantidades relativas entre sí. Específicamente, la relación de dos cantidades indica cuantas veces la primera cantidad (X) está contenida en la segunda cantidad (Y) y se expresa como X:Y.

5

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o portadores apropiados para su uso en la tecnología farmacéutica para la preparación de las composiciones con uso médico.

10 El término "componentes aceptables para uso oral" tal como se utiliza aquí se refiere bien a excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables o a componentes aceptables para ingesta.

15 El término "aceptable para ingesta" tal como se utilizan aquí se refiere a compuestos que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su administración oral sin que den lugar a toxicidad o efectos secundarios no deseados.

20 El término "componentes aceptables para uso tópico" tal como se utiliza aquí se refiere bien a excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables o a componentes aceptables para ser aplicados sobre la piel. Más concretamente se refiere excipientes y/o portadores que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con la piel humana sin que de lugar a toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad o una respuesta alérgica, entre otras posibilidades. Cada excipiente, y/o portador "aceptable para uso tópico" debe asimismo ser "aceptable" en el sentido de
25 ser compatible con los otros ingredientes en la formulación tópica.

El término "cantidad segura y efectiva" se refiere a la cantidad de ingredientes activos en cada una de las composiciones tópica y oral que es suficientemente elevada para producir el efecto deseado tras su aplicación, pero suficientemente baja para evitar
30 efectos secundarios a una relación beneficio/riesgo razonable.

El término "sujeto" tal como se utiliza aquí se refiere a un humano, particularmente a una mujer.

35 La presente invención se refiere al uso de una combinación que comprende extracto

de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la preparación de una composición oral A para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición se administra secuencial o separadamente en combinación con una composición tópica B que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30, junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, las composiciones oral y tópica son composiciones farmacéuticas. Por tanto, además de los componentes activos, cada una de las composiciones farmacéuticas comprende uno o más excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables.

El tetrapéptido-30 es un péptido con la secuencia de aminoácidos PKEK (prolina-lisina-ácido glutámico-lisina) que disminuye la hiperpigmentación post-inflamatoria contribuyendo a una tonalidad homogénea de la piel.

Todos los componentes de la combinación de la invención están disponibles en el mercado.

Como se ha descrito anteriormente, el uso combinado de una composición oral A y una composición tópica B tal como se han definido anteriormente proporciona un efecto mejorado sobre la despigmentación de las zonas hiperpigmentadas de la piel debido a la acción sinérgica ejercida por ambas composiciones.

En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, el extracto de corteza de pino es extracto de corteza de pino marino francés (*Pinus pinaster*, Aiton, subsp. *Atlantica des Villar*), comercializado con el nombre de Pycnogenol® y fabricado por Horphag Research, Geneva, Switzerland. El Pycnogenol está estandarizado para contener un 65-75% de proantocianidinas. El procedimiento de extracción se lleva a cabo sobre la corteza recién triturada y utiliza etanol y agua en un equipo patentado que permite un procedimiento continuo y automatizado (Rohdewald P. "A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology" *Int J Clin*

Pharmacol Ther. 2002;40(4):158-168; EP313441). El extracto acuoso purificado se seca por pulverización para dar lugar a un polvo fino marronoso soluble en agua. El contenido de proantocianidinas consiste principalmente en procianidinas (biopolímeros de subunidades de catequina y epicatequina) y ácidos fenólicos (ácido p-hidroxibenzoico, ácido protocatequico, ácido gálico, ácido vanillico, ácido cafeico, 5 ácido ferúlico, y ácido ácido p-cumárico).

El extracto de semilla de uva (*Vitis vinifera* L.) también es un producto comercial que contiene un 80-90% de proantocianidinas. El extracto puede obtenerse, por ejemplo, 10 mediante el procedimiento descrito en Yamaguchi F *et al.* "Free radical scavenging activity of grape seed extract and antioxidants by electron spin resonance spectrometry in an H₂O₂/NaOH/DMSO system", *J. Agric Food. Chem.* vol. 47, pp. 2544-2548, o el descrito en Koga T, *et al.* "Increase of antioxidative potential of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds" 1999, *J. Agric.* 15 *Food Chem.* 1999, vol. 47, pp. 1892-1897.

Tanto el Pycnogenol como el extracto de semilla de uva tienen una acción de supresión de la biosíntesis de melanina, por su fuerte acción como inhibidores de la tirosinasa, y un gran poder antioxidante.

20

La combinación de la presente invención es efectiva no sólo cuanto las dos composiciones oral y tópica se administran secuencialmente, sino también cuando se administran por separado.

25 Consecuentemente, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral A se administra secuencialmente con la composición tópica B.

30 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral A se administra por separado y en cualquier orden con la composición tópica B.

- La composición oral de la combinación de la invención comprende una cantidad segura y efectiva de los componentes activos, extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva, junto con uno o más excipientes y/o portadores aceptables para ingesta. Ambos extractos inhiben la melanogénesis o incluso la proliferación de melanocitos sólo en el área donde se manifiesta el problema de hiperpigmentación. Por tanto, en una realización preferida la disminución de la hiperpigmentación de la piel se consigue mediante la inhibición de la melanogénesis o de la proliferación de melanocitos en el área donde se manifiesta la hiperpigmentación.
- De forma similar, la composición tópica de la combinación de la invención comprende una cantidad segura y efectiva de los componentes activos feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30, junto con uno o más excipientes y/o portadores aceptables para uso tópico, tales como cremas, emulsiones, fluidos, lociones, sprays, y geles, entre otras.
- La composición oral de la invención se puede formular en formas sólidas y líquidas.
- Las composiciones tópicas u orales de la presente invención pueden prepararse según métodos conocidos en el estado de la técnica. Los expertos en la materia podrán determinar fácilmente los excipientes y/o portadores apropiados y sus cantidades según el tipo de formulación a preparar, su vía de administración y las zonas de la piel a las que dicha composición puede ir destinada. Así, el experto en la materia será capaz de seleccionar y/o evitar sustancias auxiliares que puedan ser adecuadas o no para su uso oral o en las diferentes regiones de la piel, en particular en diferentes zonas de la cara. La particular combinación de componentes en la composición estará determinada en gran medida por su compatibilidad química. Particularmente, dicha selección tendrá en cuenta que los componentes no interfieren con el efecto de los componentes activos de las composiciones oral o tópica.
- En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral es una forma sólida, más preferentemente contenida en una cápsula de gelatina.

Las formas sólidas pueden prepararse por medios convencionales con excipientes y/o portadores farmacéuticamente aceptables o componentes adecuados para ingesta tales como emulsionantes, espesantes o modificadores de la viscosidad, antiaglomerantes o antidisgregantes, agentes de recubrimiento y humectantes.

5 Ejemplos de formas de dosificación orales adecuadas para la presente invención incluyen formas como comprimidos, polvos y cápsulas, entre otras. Entre los excipientes y/o portadores adecuados para usar en las formulaciones orales descritas en el presente documento se incluyen, sin estar limitadas a las mismas, diluyentes tales como cargas, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, potenciadores de la
10 solubilidad, colorante, edulcorantes y otros componentes comúnmente utilizados en formulaciones orales. Los excipientes utilizados son bien tolerados, estables, y se utilizan en una cantidad apropiada para proporcionar la consistencia deseada y facilidad en su administración.

15 En una realización particular, la composición oral A comprende de un 3% a un 30% en peso de extracto de corteza de pino, con respecto al peso total de la composición oral, y de un 3 a un 30% en peso de extracto de semilla de uva, con respecto al peso total de la composición oral, junto con uno o más componentes aceptables para uso oral. Generalmente, la cantidad conjunta de extracto de corteza de pino y de extracto de
20 semilla de uva en la composición oral de la invención es de un 10% a un 20% en peso con respecto al peso total de la composición oral, y preferentemente es de un 17,6% en peso con respecto al peso total de la composición oral, siendo la suma de componentes de la composición tópica de un 100%.

25 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la relación específica de extracto de corteza de pino respecto al extracto de semilla de uva en la composición oral está comprendida entre 10:1 y 1:10. En otra realización particular la relación entre de extracto de corteza de
30 pino respecto al extracto de semilla de uva está comprendido entre 3:1 y 1:3. Ejemplos no limitativos de relaciones apropiadas de ambos componentes en la composición oral son 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 3:4, 3:5, 4:5, and 4:10. En una realización particular la relación de extracto de corteza de pino respecto a extracto de semilla de uva en la composición oral es de 1:1. En otra realización particular la relación de

ambos componentes en la composición oral es de 2:1. Las relaciones se expresan como relaciones en peso.

Las formas de la composición tópica para aplicar sobre la piel pueden prepararse por
 5 medios convencionales con excipientes y/o portadores aceptables para uso tópico
 tales como emulsionantes, emolientes, espesantes o modificadores de la viscosidad,
 estabilizantes, humectantes, reguladores del pH, agentes de suspensión,
 antioxidantes, solubilizantes, colorantes, perfumes y conservantes. Ejemplos de
 formas de dosificación tópica adecuadas para la presente invención incluyen
 10 soluciones, aerosoles, sprays, cremas, lociones, geles, ungüentos, y emulsiones, entre
 otras. Los excipientes y/o portadores utilizados son bien tolerados, estables, y se
 utilizan en una cantidad apropiada para proporcionar la consistencia deseada y
 facilidad en la aplicación.

15 En una realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más
 características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o
 posteriormente definidas, la composición tópica es un fluido facial.

Generalmente, la cantidad de feniletilresorcinol en la composición tópica de la
 20 invención es de un 0,1 a un 4% en peso, y preferentemente es de un 0,5% en peso,
 con respecto al peso total de la composición tópica. Generalmente, la cantidad de
 niacinamida en la composición tópica de la combinación de la invención puede estar
 comprendida entre 0,1-6% en peso, y preferentemente es un 5% en peso, con
 respecto al peso total de la composición tópica. Generalmente, la cantidad de
 25 tetrapéptido-30 en la composición tópica de la combinación de la invención es de 0,5 a
 70 ppm y preferentemente es de 40 ppm.

Por otra parte, la composición oral de la presente invención puede comprender
 además otros ingredientes activos utilizados comúnmente en composiciones de uso
 30 oral, entre los que se incluyen, sin estar limitados a los mismos, vitaminas, como por
 ejemplo las vitaminas C, E y B3 (niacinamida), y selenio, o una de sus sales aceptable
 para ingesta, tal como el selenito sódico.

Por tanto, en una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más
 35 características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o

posteriormente definidas, la composición oral comprende además vitamina C y vitamina E, preferentemente vitamina C y vitamina E y niacinamida (vitamina B3).

5 En otra realización preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición de la invención comprende además vitamina C, vitamina E y L-cisteína o un precursor de la misma, tal como N-acetilcisteína.

10 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral comprende además selenito sódico.

15 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) extracto de corteza de pino,
- (ii) extracto de semilla de uva (*Vitis vinifera* L.);
- (iii) Vitamina C;
- 20 (iv) Vitamina E;
- (v) Vitamina B3;
- (vi) selenito sódico
- (vii) uno o más componentes aceptables para uso oral.

25 En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición oral de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) extracto de corteza de pino,
- 30 (ii) extracto de semilla de uva (*Vitis vinifera* L.);
- (iii) Vitamina C;
- (iv) Vitamina E;
- (v) L-cisteína
- (vi) uno o más componentes aceptables para uso oral.

35

La composición tópica de la presente invención puede asimismo comprender además otros ingredientes activos utilizados comúnmente en composiciones de uso tópico, entre los que se incluyen, sin estar limitados a los mismos, al menos un agente de protección solar; N-acetilglucosamina; al menos un antioxidante tal como vitamina C, derivados de vitamina C, vitamina E, derivados de vitamina E, coenzima Q10 y ácido lipoico; al menos un retinoide, tal como retinol (vitamina A), retinol palmitato, retinol aldehído, retinol retinoato, tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, alfa-14-hidroxi-retinol, fenretinida, ácido poliprenoico, etretinato, acitretino, isoacitretino, motretinida, ácido poloprenoico, arotinoide etil éster, arotinoide ácido carboxílico, arotinoide etil sulfona, arotinoide metil sulfona. adapaleno, tazaroteno, bexaroteno, tamibaroteno y mafaroteno; un alfa-hidroxiácido, tal como ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mandélico y ácido bencílico, un beta-hidroxiácido, tal como ácido salicílico, un polihidroxiácido tal como 2-hidroxi-octanoico, gluconolactona y glucoheptonolactona, un ácido polihidroxi biónico, tal como ácido lactobiónico y ácido maltobiónico, y combinaciones de los mismos.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición tópica de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) Vitamina B3 (niacinamida),
- (ii) feniletilresorcinol;
- (iii) tetrapéptido-30;
- (iv) al menos un agente de protección solar; y
- (v) uno o más componentes aceptables para uso tópico, preferentemente al menos un emulsionante, un emoliente, un humectante y un conservante.

En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición tópica de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) Vitamina B3 (niacinamida),
- (ii) feniletilresorcinol;
- (iii) tetrapéptido-30;
- (iv) N-acetilglucosamine; y

- (v) uno o más componentes aceptables para uso tópico, preferentemente al menos un emulsionante, un emoliente, un humectante y un conservante.

5 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición tópica de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) Vitamina B3 (niacinamida),
- (ii) feniletilresorcinol;
- 10 (iii) tetrapéptido-30;
- (iv) un retinoide; y
- (v) uno o más componentes aceptables para uso tópico, preferentemente al menos un emulsionante, un emoliente, un humectante y un conservante.

15 En otra realización particular, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, la composición tópica de la combinación de la invención comprende o consiste en los siguientes componentes:

- (i) Vitamina B3 (niacinamida),
- 20 (ii) feniletilresorcinol;
- (iii) tetrapéptido-30;
- (iv) un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido, un polihidroxiácido, un ácido polihidroxi biónico, o combinaciones de los mismos; y
- (v) uno o más componentes aceptables para uso tópico, preferentemente al menos
- 25 un emulsionante, un emoliente, un humectante y un conservante

En una realización más preferida, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones particulares o preferidas anteriormente o posteriormente definidas, en la composición tópica la cantidad de feniletilresorcinol es

30 de un 0,1% a un 2% en peso con respecto al peso total de la composición tópica, la cantidad de niacinamida es de un 0,5% a un 6% en peso con respecto al peso total de la composición tópica, y la cantidad de tetrapéptido-30 es de 0,5 a 50 ppm, siendo la suma de componentes de la composición tópica de un 100%.

Tal como se ha mencionado anteriormente, la invención también proporciona un kit para disminuir la hiperpigmentación de la piel. En una realización preferida, en dicho kit la cantidad de extracto de corteza de pino es de un 1% a un 30% en peso con respecto al peso total de la composición oral; la cantidad de extracto de semilla de uva es de un 1% a un 30% en peso con respecto al peso total de la composición oral; la cantidad de feniletilresorcinol es de un 0,1 a un 2% en peso con respecto al peso total de la composición tópica; la cantidad de niacinamida es de un 0,5 a un 6% en peso con respecto al peso total de la composición tópica; y la cantidad de tetrapéptido-30 es de 0,5 a 50 ppm.

En general, los diferentes aspectos de la invención definidos como usos para la preparación de composiciones orales o tópicas para disminuir la hiperpigmentación de la piel también puede formularse de manera análoga como métodos de tratamiento terapéutico para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un sujeto, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad segura y efectiva de una dichas composiciones orales o tópicas.

Como se ha mencionado anteriormente, la combinación de composiciones de la invención tiene un efecto mejorado de disminución de la hiperpigmentación de la piel frente a las formulaciones conocidas. Los trastornos de hiperpigmentación incluyen el melasma (cloasma), la hiperpigmentación post-inflamatoria, el lentigo solar, las pecas, manchas de la edad (lentigo senil) o, en general, manchas de pigmentación que aparecen en la piel tras la exposición al sol a menudo en combinación con fármacos, tales como anticonceptivos u otra medicación hormonal, o perfumes, o durante el embarazo. En una realización preferida, la combinación de la invención es útil para disminuir la hiperpigmentación de la piel cuando se manifiesta en forma de melasma.

La dosis particular de la combinación de la composición oral y de la composición tópicas administrada de acuerdo con esta invención se determinará, tal como resulta evidente para un experto en la materia, por las circunstancias particulares que rodean al caso, incluyendo la condición que cursa con la hiperpigmentación de la piel, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, los excipientes y/o portadores concretos utilizados y otros factores conocidos por el experto. En una realización particular las composiciones oral y tópica se administran diariamente. Preferentemente, la composición oral se administra una vez al día y la

composición tópica una o varias veces al día. Más preferentemente, la composición tópica se administra dos veces al día. Preferentemente, ambas composiciones se administran diariamente durante un período de entre 3 y 12 meses, más preferentemente durante 6 meses, más preferentemente aún durante 3 meses.

- 5 Sorprendentemente, la combinación de la invención que comprende una composición tópica y una composición oral, tal como se han definido anteriormente, permite una duración más corta del tratamiento combinado de lo que sería de esperar. Por tanto, la administración combinada de las dos composiciones proporciona una mayor eficacia que las composiciones actualmente disponibles para disminuir la hiperpigmentación de la piel.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Además, la palabra "comprende" incluye el caso "consiste en". Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

20

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Formulación oral

- 25 Se preparó, en una cápsula de gelatina⁽¹⁾, la siguiente composición:

Componentes (1)	Cantidad (mg)
Pycnogenol®	37,50
Extracto de Uva (Vitis vinifera L.)	37,50
Vitamina C (Ácido ascórbico)	30
Vitamina E 50% (D-alfa tocoferol)	10
Vitamina B3 (Nicotinamida)	8

Selenito de sodio	0,025
Estearato de magnesio	2
Celulosa microcristalina	299,975

(1) Componentes de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo

5 La preparación se realizó, en primer lugar, mediante el mezclado y homogeneización de los componentes activos (Pycnogenol®, extracto de uva, vitamina C, vitamina E 50%, vitamina B3, selenito de sodio, estearato de magnesio y celulosa microcristalina) y posterior encapsulado en cápsulas de gelatina.

Ejemplo 2. Formulación tópica

10

A. Composición de la formulación tópica:

Se preparó una emulsión fluida con los siguientes componentes:

Componentes	% en peso
Niacinamida	5
Feniletilresorcinol	0,5
Tetrapéptido-30	0,004
Emolientes (1), agentes protectores solares (2), disolventes (3), colorantes (4), Emulsionantes (5), humectantes (6), estabilizantes (7), conservantes (8), opacificantes (9), acondicionadores de la piel (10), agentes de suspensión (11), perfumes, agentes quelantes (12), antioxidantes (13), controlador de la viscosidad (14) y regulador del pH (15)	67,7
Agua*	c.s.p. 100

15

(1) adipato de dibutilo, ciclopentasiloxano, ciclohexanosiloxano, dimeticonol;
(2) octocrileno, dióxido de titanio, butilmetoxidibenzoilmetano, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina; (3) alcohol desnaturalizado, PEG-8; (4) dióxido de titanio, óxidos de hierro; (5) PEG-30 dipolihidroxiestearato,

- estearato de glicerilo; (6) glicerina; (7) cloruro sódico; (8) fenoxietanol; (9) Nylon-12, sílice; (10) PEG-10 dimeticona, dimeticona, panthenol, acetato de tocoferilo, alantoína, etilhexilglicerina, lauroil glutamato sódico, lisina; (11) hectorita de disteardimonio; (12) EDTA disódico; (13) tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico; (14) cloruro magnésico; (15) ácido cítrico.
- * “c.s.p” significa “cantidad suficiente para”.

B. Procedimiento de preparación de la emulsión fluida:

- 10 - Componentes de las diferentes fases:
- Fase (00) - PEG-30 dipolihidroxiestearato, dimeticonol, adipato de dibutilo, estearato de glicerilo, feniletilresorcinol, Nylon-12, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, butilmetoxidibenzoilmetano, tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico, ácido cítrico y PEG-8
- 15 Fase (01) - TiO_2 , sílice y dimeticona
- Fase (02) - acetato de tocoferilo
- Fase (03) - octocrileno, óxidos de hierro, TiO_2 , cloruro magnésico, lauroil glutamato sódico y lisina
- Fase (04) - ciclometicona y hectorita de diesteardiamonio
- 20 Fase (05) - agua purificada, niacinamida, cloruro sódico, EDTA sódico, tetrapéptido-30, fenoxietanol, etilhexilglicerina, pantenol y alantoína
- Fase (06) - alcohol desnaturalizado
- Fase (07) perfume
- 25 - En el reactor principal:
- Se calentó la Fase (00) hasta 70-80 °C en el reactor principal. A continuación se añadieron uno a uno y bajo agitación los componentes de la Fase (01) sobre la Fase (00). Una vez bien dispersos, se añadieron uno a uno y bajo agitación los componentes de la Fase (02). Se agitaron hasta total incorporación y a continuación
- 30 se añadieron los componentes de la Fase (03). Una vez la Fase (03) estaba bien dispersa, se añadió la Fase (04).
- En el fusor:
- Se añadieron uno a uno y bajo agitación los componentes de la Fase (05) hasta
- 35 completa disolución.

- En el reactor:

Sobre las fases ya incorporadas en el reactor, se añadieron los componentes de la Fase (05) y se procedió a la emulsión. Una vez obtenida la emulsión, se incorporó la Fase (06) con agitación por debajo de 40°C. Seguidamente, por debajo de 30°C, se añadió la Fase (07) con agitación de palas.

Ejemplo 3. Estudio de eficacia sobre la despigmentación de la piel

Se realizó un ensayo en tres grupos de personas para evaluar la eficacia despigmentante tras la administración combinada de la composición oral del ejemplo 1 y de la composición tópica del ejemplo 2, en relación a la administración por separado de dichas composiciones.

Para ello, antes, durante y después del tratamiento, se midió el índice de melanina en la zona hiperpigmentada y en la zona adyacente a esta; se determinó el MASI (*Melasma Area and Severity Index*), el número de manchas y el área de afectación con un sistema de visualización, por ejemplo VISIA-CA®, que permitía calcular la superficie total del área hiperpigmentada seleccionada y, adicionalmente, se realizó una valoración visual del grado de mejoría tanto por el dermatólogo como por el sujeto tratado.

El test de eficacia se realizó sobre una muestra poblacional de 30 personas de entre 18 y 50 años de edad, de todos tipos de piel y fototipo, con hiperpigmentación leve o moderada, considerada adecuada para comprobar la aceptabilidad y evaluar la eficacia del producto. El tratamiento se mantuvo durante 3 meses.

En uno de los grupos de personas se administró la composición del ejemplo 1, en otro de los grupos se administró la composición del ejemplo 2 y en el tercer grupo se administraron ambas composiciones.

La composición oral se administró a una dosis de dos cápsulas diarias con el desayuno con vaso de agua.

La composición tópica se administró dos veces al día, por la mañana y al mediodía, por toda la cara mediante un masaje digital suave hasta completa absorción antes de la exposición al sol. .

- 5 De acuerdo con las condiciones experimentales adoptadas y teniendo en cuenta los parámetros de evaluación definidos para el estudio y la evaluación subjetiva como dato adicional, los resultados obtenidos mostraron que la combinación de la composición oral despigmentante del ejemplo 1 administrada conjuntamente con la composición tópica del ejemplo 2 mostró que sorprendentemente el efecto
10 despigmentante era visible en más del 80% de las personas en un período de tiempo más breve de lo que sería de esperar para dicha combinación.

Además la combinación mostró un efecto despigmentante estadísticamente significativo, reduciendo el número de manchas y el área de las manchas. Asimismo
15 se observó una disminución significativa del área del melasma en un período de tiempo más breve de lo que sería de esperar para dicha combinación.

La evaluación subjetiva de la eficacia muestra que los sujetos apreciaron principalmente que con el uso continuado de ambos productos paralelamente, la piel
20 adquiere un aspecto más uniforme, produce un efecto despigmentante, reduce el tamaño de las manchas hiperpigmentadas, elimina las manchas hiperpigmentadas, reduce la aparición de nuevas manchas, mejora el aspecto general de la piel, aporta luminosidad a la piel, aporta a la piel un aspecto más joven, la piel está más firme y suave y hace que parezca más hidratada.

25

REFERENCIAS CITADAS EN LA SOLICITUD

- 1) J. Yamakoshi J. *et al.* "Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improves chloasma", *Phytother Res.* 2004, vol. 18, pp. 895–899.
- 30 2) WO2005070383
- 3) Rohdewald P. "A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology", *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2002, vol. 40, pp. 158-168.
- 4) EP313441

- 5) Yamaguchi F *et al.* "Free radical scavenging activity of grape seed extract and antioxidants by electron spin resonance spectrometry in an H₂O₂/NaOH/DMSO system", *J. Agric Food. Chem.* vol. 47, pp. 2544-2548.
- 6) Koga T, *et al.* "Increase of antioxidative potential of rat plasma by oral administration of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds" 1999, *J. Agric. Food Chem.* 1999, vol. 47, pp. 1892-1897

REIVINDICACIONES

1. Uso de una combinación que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la preparación de una composición oral A para disminuir la
5 hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición se administra secuencial o separadamente en combinación con una composición tópica B que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, donde la composición oral A se administra secuencialmente con la composición tópica B.
3. Uso según la reivindicación 1, donde la composición oral A se administra por separado y en cualquier orden con la composición tópica B.
- 15 4. Uso de una combinación que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva para la preparación de una composición oral A para disminuir la hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición tópica B que comprende
20 feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.
5. Uso de una combinación que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 para la preparación de una composición tópica B para disminuir la
25 hiperpigmentación de la piel en un humano, donde dicha composición es para ser administrada en combinación con una composición oral A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral.
- 30 6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la disminución de la hiperpigmentación de la piel se consigue mediante la inhibición de la melanogénesis o de la proliferación de melanocitos.
7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición oral A
35 comprende además vitamina C, vitamina E, niacinamida (vitamina B3).

- 8 Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición oral A comprende además vitamina C, vitamina E y L-cisteína o un precursor de la misma.
- 5 9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7-8, donde la composición oral A comprende además selenito sódico.
- 10 10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición oral A comprende de un 3% a un 30% en peso de extracto de corteza de pino y de un 3 a un 30% en peso de extracto de semilla de uva, con respecto al peso total de la composición.
- 15 11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición tópica B comprende de un 0,1% a un 2% en peso de feniletilresorcinol con respecto al peso total de la composición, de un 0,5% a un 6% en peso de niacinamida con respecto al peso total de la composición, y de 0,5 a 50 ppm de tetrapéptido-30, siendo la suma de componentes de la composición de un 100%.
- 20 12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la hiperpigmentación de la piel se manifiesta en forma de melasma.
13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde las composiciones oral y tópica se administran diariamente.
- 25 14. Composición oral que comprende:
- de un 1% a un 30% en peso de extracto de corteza de pino con respecto al peso total de la composición, y
 - de un 1% a un 30% en peso de extracto de semilla de uva con respecto al peso total de la composición,
- 30 junto con uno o más componentes aceptables para uso oral.
15. Composición tópica que comprende:
- de un 0,1% a un 10% en peso de feniletilresorcinol con respecto al peso total de la composición,

- de un 0,1% a un 10% en peso de niacinamida con respecto al peso total de la composición, y
 - de 0,5 a 100 ppm (partes por millón) de tetrapéptido-30,
- junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico.

5

16. Un kit para para disminuir la hiperpigmentación de la piel que comprende:

- a) un envase que contiene una forma de administración oral de una composición A que comprende extracto de corteza de pino y extracto de semilla de uva junto con uno o más componentes aceptables para uso oral;
- 10 b) un envase que contiene una composición B tópica que comprende feniletilresorcinol, niacinamida y tetrapéptido-30 junto con uno o más componentes aceptables para uso tópico; y
- c) instrucciones para facilitar el uso conjunto de la forma de administración oral y de la composición tópica por parte de un sujeto con problemas de
- 15 hiperpigmentación de la piel.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> ISDIN, S. A.
- 5 <120> Combinación para disminuir la hiperpigmentación de la piel
- <130> P2715ES00
- <160> 1
- 10 <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 4
- 15 <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> Compuesto conocido como Tetrapéptido-30, que disminuye la
- 20 hiperpigmentación post-inflamatoria contribuyendo a una tonalidad
homogénea de la piel.
- <400> 1
- 25 Pro Lys Glu Lys
- 1