



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 324 328**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00907563 .1**

96 Fecha de presentación : **14.02.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1169015**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2002**

54 Título: **Composición cosmética para la piel que contiene dextrano y ácido carboxílico débil.**

30 Prioridad: **18.03.1999 US 124959 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.08.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.08.2009

73 Titular/es: **Unilever N.V.**
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es: **Mukherjee, Surajit;**
Rick, Donald;
Habif, Stephan, Samuel y
Weinkauf, Ronni, Lynn

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 324 328 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

Composición cosmética para la piel que contiene dextrano y ácido carboxílico débil.

5 **Campo de la invención**

Composiciones cosméticas para piel humana que contienen un dextrano y un ácido carboxílico débil.

Antecedentes de la invención

10

Los productos cosméticos que mejoran el aspecto de la piel son cada vez más populares entre los consumidores. Con frecuencia, los consumidores buscan aliviar o retrasar los signos de la piel envejecida o fotoenvejecida, tales como las líneas finas y las arrugas, la piel seca y hundida. Los consumidores también buscan otros beneficios además del anti-envejecimiento.

15

Algunos ingredientes usados en los productos tópicos son potencialmente irritantes, especialmente para las personas con "piel sensible". Tal irritación normalmente se percibe como un escozor o ardor.

20

Como ejemplo, los hidroxiácidos y varios otros ácidos carboxílicos débiles han demostrado que proporcionan beneficios cosméticos, tales como mejora del aspecto de la piel dañada por la luz o envejecida de forma natural, aclaramiento de la piel, tratamiento de las manchas producidas por la edad, etc. Por desgracia, su uso a concentraciones elevadas puede, en ocasiones, asociarse con irritación de la piel, por ejemplo enrojecimiento de la piel y sensación de escozor tras la aplicación. Por motivos estéticos, estas sustancias activas muy a menudo se proporcionan en forma de emulsiones de aceite en agua. Prácticamente, el pH de la composición final debería ser superior a 3 con el fin de evitar los efectos perjudiciales para los tejidos cutáneos y la aparición de niveles inaceptables de irritación. Los ácidos débiles hidrosolubles, cuando se reparte a partir de una emulsión de aceite en agua a un pH ácido, a menudo inducen niveles elevados de escozor. El escozor se produce inmediatamente después de la aplicación, normalmente alcanza una intensidad máxima a los 5-8 minutos de la aplicación y después comienza a reducirse su intensidad.

25

30

La irritación puede aliviarse disminuyendo la cantidad de un ingrediente activo en la composición o reduciendo la penetración del ingrediente activo a través de la piel. Un inconveniente serio de ambos enfoques es que se alteran la eficacia. La irritación relacionada con el ácido débil se puede reducir elevando el pH de la composición, pero este procedimiento proporciona una reducción de la eficacia debido a una disminución de la penetración del ácido a través de la piel. Es deseable reducir o eliminar el potencial de irritación de los ácidos débiles al tiempo que se mantiene la eficacia.

35

Por tanto, existe la necesidad de una composición y procedimiento que evite o reduzca la irritación de la piel.

40

Coury y col. (patente de EE.UU. 5.618.850) desvela composiciones cosméticas que contienen ácidos polihidroxi conjugados con el polímero dextrano. El documento EP 691126 (Beiersdorf) desvela composiciones cosméticas con bajo potencial de escozor para el tratamiento de pieles sensibles. Las composiciones contienen pigmento para secuestrar el AHA. Un serio inconveniente de las divulgaciones de Coury y Beiersdorf es que la conjugación o secuestro reduce significativamente el reparto del ingrediente activo y su eficacia. La mayoría de los ingredientes activos en uso actualmente tienen un peso molecular inferior a 1000 daltons. La penetración de los ingredientes activos a través de la piel disminuye fuertemente con su peso molecular (Ref; Transdermal Delivery of Drugs; Volumen III, P 7-8. Agis F. Kydonieus y Bret Berner (Ed.) CRC Press, Inc Boca Ratón, FL, 1987). Los polímeros tienen un peso molecular elevado (>> 1000 daltons). La conjugación de los ingredientes activos con el polímero dextrano lo convertirá en una molécula de alto peso molecular y, por tanto, reducirá significativamente la penetración.

45

50

El documento WO98/563u desvela una composición cosmética para aplicación tópica en la piel, que comprende un compuesto de ciclodextrina y un ácido salicílico o derivado de ácido salicílico en forma de una emulsión de agua en silicona.

55

Drug and Cosmetic Industry, Enero 1994, pág. 24 desvela el uso de ácidos alfa hidroxi para tratar pieles secas y muy secas y limpiar los poros.

El secuestro del ácido débil reducirá la cantidad de ácido que estaría disponible para su administración.

60

Otro enfoque para reducir el escozor es formular el ácido con una base fuerte de metal alcalino. Yu y col. (patente de EE.UU. 4.105.783) sugirieron el uso de hidróxido amónico o de una base orgánica. Por desgracia, este procedimiento eleva el pH de la composición y reduce la capacidad del ácido débil para penetrar en la piel, lo que reduce su eficacia (véase Sah y col., en *J. Cosmet. Sci.*, 49, 257-273, 1998).

65

Existe una clara necesidad de una composición cosmética con un ácido débil que reduzca el escozor pero que no reduzca la administración dérmica.

La publicación de LAREX (23 de marzo de 1998) desvela el uso de un polisacárido (arabinogalactano) para incrementar el funcionamiento de exfoliación de una loción de cuidados de la piel que contiene alfa hidroxiácido

en un 80% y hacerlo sin incrementar la irritación. No obstante, la presente invención está dirigida a disminuir la irritación en lugar de simplemente no incrementarla. Como parte de la presente invención se ha encontrado que otros polisacáridos, dextrano y maltodextrina disminuyen la irritación asociada con el uso de ácidos carboxílicos débiles, mientras que el arabinogalactano no tiene este efecto.

Además, se ha encontrado que el dextrano, al contrario que el arabinogalactano, potencia la eficacia anti-envejecimiento de los hidroxiácidos.

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición cosmética para la piel, que comprende:

- (i) de 0,5 a 20% en peso de la composición de un dextrano;
- (ii) de 0,01 a 12% en peso de la composición de un ácido carboxílico débil que tiene un pK_a superior a aproximadamente 2; y
- (iii) un vehículo cosméticamente aceptable.

en la que la composición es una emulsión de aceite en agua.

La invención también incluye procedimientos cosméticos de estimulación de la síntesis de colágeno mediante diferenciación de fibroblastos y queratinocitos en la piel a través de la aplicación a la piel de la composición de la invención.

La invención también incluye un procedimiento cosmético para tratar o retrasar la piel envejecida, envejecida por la edad, fotoenvejecida, seca con líneas de expresión o arrugada, incrementar la firmeza y la flexibilidad del estrato córneo, mejorar el tono de la piel y, en general, incrementar la calidad de la piel aplicando a la piel la composición de la invención.

La invención además proporciona un procedimiento para reducir la irritación de la piel causada por la aplicación tópica de una composición de aceite en agua que contiene un ácido carboxílico débil, en el que el procedimiento comprende aplicar tópicamente un dextrano en un vehículo cosméticamente aceptable. Por tanto, de acuerdo con este procedimiento de la invención, el dextrano puede estar presente junto con un ácido débil en la misma composición o puede aplicarse a partir de una composición distinta.

Descripción detallada de la invención

Todas las cantidades se expresan en peso de la emulsión de aceite en agua, a menos que se especifique otra cosa.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “piel” incluye la piel de la cara, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, las axilas, las manos y el cuero cabelludo.

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los términos “irritación”, “escozor” y “ardor”, “inflamación” y “enrojecimiento” son sinónimos y se usan de forma intercambiable.

El peso molecular se expresa en daltons (D). Los términos numéricos seguidos por las letras “KD” indican el peso molecular de un compuesto, que se leerá como el término numérico X 1.000, por ejemplo 10 KD significa un peso molecular de 10.000 D).

Dextrano

El dextrano es un homopolímero de glucosa.

El dextrano es un beta-1,6-glucano con varias cadenas laterales de glucosa unidas principalmente a la cadena principal de la macromolécula a través de enlaces 1,3, aunque también en parte mediante enlaces 1,4- y 1,2-. De media, el 95% de los residuos de glucosa están presentes en la cadena principal. Se produce mediante cierta bacteria a partir de un medio nutriente que contiene sacarosa. En general, el peso molecular de los dextranos varía de 5 KD a 2.000 KD, preferentemente de 5 KD a 1.000 KD, para mantener la eficacia anti-irritación, para minimizar el incremento de la viscosidad de la formulación.

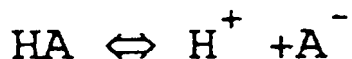
Ácido carboxílico débil

Un ácido carboxílico débil adecuado para usar en las composiciones de la invención es un ácido con una constante de disociación, pK_a , superior a aproximadamente 2. Preferentemente, la pK_a es superior a 3, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.

ES 2 324 328 T3

El concepto de pKa

Un ácido es una especie que tiene tendencia a perder un protón, mientras que una base es una especie que tiene tendencia a aceptar un protón. Por tanto, por cada ácido, HA, hay una base conjugada A⁻:



Por tanto, el ion ácido láctico-lactato es un ejemplo de un par ácido-base conjugado.

Los ácidos definidos de este modo sólo pueden manifestar sus propiedades reaccionando con bases. En soluciones acuosas, los ácidos reaccionan con agua, en las que esta última actúa como una base.



Cuantitativamente, la fuerza de ácido del HA en relación con la fuerza de base del agua viene dada por la expresión de la constante de equilibrio a través de la ecuación

$$K = [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-] / [\text{H}_2\text{O}] [\text{HA}]$$

en la que los paréntesis indican concentraciones molares.

Dado que casi todas las mediciones se realizan en soluciones acuosas diluidas, la concentración de agua sigue siendo esencialmente constante y su actividad puede tomarse como unidad. Si H⁺ representa el protón solvatado, tenemos

$$K_a = [\text{H}^+] [\text{A}^-] / [\text{HA}] ,$$

en la que K_a es la constante de disociación ácida (o de ionización).

Esta ecuación se puede escribir en la forma

$$\text{p}K_a = \text{pH} + \log [\text{HA}] / [\text{A}^-]$$

en la que pK_a es el logaritmo negativo de K_a y es igual al pH al que las concentraciones de HA y A⁻ son iguales.

En general, la pK_a para los alfa hidroxiaácidos está entre 2-4, para los ácidos monocarboxílicos entre 3-5, para los alfa aminoácidos entre 2-3; para el ácido salicílico es 3,0.

La pK_a de un ácido débil hidrosoluble se obtiene mediante titulación con una base fuerte tal como hidróxido sódico (NaOH). La intersección en el punto medio de la titulación, es decir el punto en el cual se han añadido 0,5 equivalentes molares de la base, es numéricamente igual a la pK_a del ácido.

Un procedimiento para determinar la pK_a para un ácido débil conocido es el siguiente:

Materiales

Muestra de ácido puro para la que se ha de determinar la pK_a; agua desionizada libre-CO₂ (preparada hirviendo agua destilada desionizada durante 5 minutos); patrón volumétrico comercial de NaOH 0,1N, certificado a 0,1005-0,0995N, por ejemplo Fisher Scientific SS276; una bureta de vidrio calibrado de 100 ml; matraz Erlenmeyer de 125 ml, peachímetro, por ejemplo Modelo Corning 140 con electrodo de combinación estándar para pH; tampones de pH, pH 4,00, 7,00 y 10,00, certificado a ± 0,01 unidades de pH a 25, por ejemplo agitador magnético Fisher Scientific SB101, SB107 y SB115.

Procedimiento

Estar seguro de que todo el vidrio y el equipamiento están limpios. Si es necesario, lavar con ácido. Preparar al menos 50 ml de una solución 0,1 Normal del ácido para el que la pK_a se ha de determinar en agua destilada libre-CO₂. Evitar introducir CO₂ en la solución evitando un exceso de agitación. Tapar la solución final hasta usar. Calibrar el peachímetro usando tres tampones, pH 7,00, 3,00 y 10,00, de acuerdo con las instrucciones del fabricante del

ES 2 324 328 T3

peachímetro. Lavar el electrodo con agua destilada entre muestras. Llenar la bureta con solución patrón de NaOH 0,1N. A un matraz Erlenmeyer añadir 50,0 ml de solución de ácido 0,1N. Añadir al Erlenmeyer la barra de agitación.

Insertar el electrodo de pH en la solución ácida. Colocar y asegurar el electrodo de modo que no interfiera con la barra de agitación. Registrar el pH inicial. Comenzar agitación suave de modo que no afecte a la lectura del pH. Colocar la bureta sobre el matraz para permitir la adición creciente de solución patrón de NaOH 0,1N a la solución de ácido 0,1N. Verificar el pH inicial y comenzar la adición creciente de la base. Registrar los volúmenes de base añadidos y las lecturas de pH resultantes. Intentar registrar los cambios de pH de 0,2 a 0,3 unidades o los incrementos de volumen de aproximadamente 5 ml, lo que se produzca primero. Continuar las adiciones crecientes hasta que se hayan añadido al menos 60 ml de base y se haya detenido el cambio brusco de los niveles de pH.

Representar gráficamente los datos con el volumen de la base en el eje x y el pH en el eje y. Representar gráficamente los puntos observados y trazar una línea lisa a su través. Determinar el volumen de base añadido para obtener el punto equivalente, es decir, el volumen al cual se ha añadido un equivalente uno normal de base y el ácido se ha neutralizado completamente: Cuando la porción empinada de la curva es vertical, el volumen del punto de equivalencia corresponde al volumen de la base en la porción vertical de la curva. Si la porción empinada de la curva no es vertical, el punto de equivalencia se puede obtener localizando los volúmenes de la base en los dos puntos finales que abarca el cambio pronunciado en el pH. La media de los dos volúmenes es el punto de equivalencia.

Para determinar la pKa, en primer lugar localizar el punto medio de la titulación dividiendo por la mitad (es decir, $\div 2$) el volumen de la base en el punto de equivalencia. El punto medio de la titulación es el punto en el cual se han añadido 0,5 equivalentes normales de base y se ha neutralizado la mitad (50%) del ácido. El pH correspondiente al punto medio de la titulación es la pKa del ácido. Este es el pH al cual se ha neutralizado el 50% del ácido, es decir la molécula existe un 50% en forma no ionizada y un 50% como el anión.

Entre los ejemplos de ácidos carboxílicos débiles adecuados se incluyen: alfa- o beta-hidroxiácidos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, ácido ascórbico, ácido oxámico y mezclas de los mismos. Ácidos carboxílicos preferidos por su eficacia anti-envejecimiento son:

30

ÁCIDO	pKa
Glicólico	3,8
Láctico	3,8
Málico	3,4
Beta-hidroxibutírico	4,7
Acético	4,75
Succínico	4,2
Cítrico	3,1
Ascórbico	4,1
Salicílico	3,0
Oxámico	2,4

50

y mezclas de los mismos.

La cantidad de ácido débil en la composición de la invención varía de 0,01 a 12%, preferentemente de 1 a 15% y más preferentemente de 2 a 12%, en peso de la composición. A concentraciones inferiores a 2% del ácido, existe un escozor mínimo y la eficacia anti-envejecimiento no incrementa significativamente por encima del 12%.

Debe entenderse que según el pH de la composición, el ácido puede estar presente en forma de una sal, por ejemplo sal de amonio o de potasio o de sodio.

60

Aunque las composiciones de la invención pueden tener cualquier pH en el intervalo general de 2,5 a 10, las composiciones de la invención son particularmente útiles cuando están a un pH ácido, preferentemente 3-6 y más preferentemente a un pH de 3-5, porque tales composiciones, aunque eficaces, son particularmente irritantes.

Las composiciones de acuerdo con la invención comprenden un vehículo cosméticamente aceptable para que actúe como diluyente, dispersante o transportador para ácido carboxílico débil y dextrano, de modo que se facilita su distribución cuando la composición se aplica en la piel.

65

ES 2 324 328 T3

El vehículo puede ser acuoso o una emulsión. Cuando está presente, el agua estará en cantidades que pueden variar del 5 al 99%, preferentemente del 40 al 90%, óptimamente entre 50 y 85% en peso.

De acuerdo con la presente invención, el vehículo es, preferentemente, al menos un 50% en peso de agua, en peso del vehículo. Las composiciones de la invención son emulsiones de aceite-agua para mejorar la administración dérmica de los hidroxiácidos (véase Sah y col. en J. Cosmet. Sci. 49, 257-273, 1998). Tal administración mejorada con frecuencia se acompaña de una mayor irritación/escozor, lo que convierte el uso de dextrano en tales emulsiones en particularmente crítico. En las emulsiones de aceite en agua de acuerdo con la presente invención, el agua comprende al menos un 50% en peso de la emulsión de la invención, más preferentemente del 50 al 85% en peso, en peso de la composición.

Además de agua, los disolventes relativamente volátiles también pueden servir como transportadores dentro de las composiciones de la presente invención. Más preferidos son los alcanos de C_1 - C_3 monohídricos. Estos incluyen alcohol etílico, alcohol metílico y alcohol isopropílico. La cantidad de alcohol monohídrico puede variar de 1 a 70%, preferentemente de 10 a 50%, óptimamente entre 15 y 40% en peso.

Los materiales emolientes también pueden servir como transportadores cosméticamente aceptables. Estos pueden estar en forma de aceites de silicona y ésteres sintéticos. Las cantidades de los emolientes pueden variar en cualquier lugar de 0,1 a 50%, preferentemente entre 1 y 20% en peso.

Los aceites de silicona se pueden dividir en la variedad volátil y no volátil. El término "volátil", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a los materiales que tienen una presión de vapor mensurable a temperatura ambiente. Los aceites de silicona volátiles se escogen, preferentemente, de polidimetilsiloxanos cíclicos o lineales que contienen de 3 a 9, preferentemente de 4 a 5, átomos de silicio. Generalmente, los materiales de silicona volátil lineal tienen viscosidades inferiores a aproximadamente 5 mPa.s (centistokes) a 25°C, mientras que los materiales cíclicos normalmente tienen viscosidades inferiores a aproximadamente 10 mPas (centistokes). Los aceites de silicona no volátiles útiles como material emoliente incluyen siloxanos de polialquilo, siloxanos de polialquilarilo y copolímeros de poliéter siloxano. Los siloxanos de polialquilo esencialmente no volátiles útiles en la presente memoria descriptiva incluyen, por ejemplo, siloxanos de polidimetilo con viscosidades de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 millones mPa.s (centistokes) a 25°C. Entre los emolientes no volátiles preferidos útiles en las presentes composiciones son los siloxanos de polidimetilo que tienen viscosidades de aproximadamente 10 a aproximadamente 400 mPa.s (centistokes) a 25°C.

Entre los emolientes de éster son:

- (1) Ésteres de alqueno o alquilo de ácidos grasos que tienen de 10 a átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen neopentanoato de isoaraquidilo, isononanoato de isononilo, miristato de olefílo, estearato de olefílo y oleato de olefílo.
- (2) Éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.
- (3) Ésteres de alcohol polihídrico. Ésteres de etilenglicol de ácido mono y di graso, ésteres de dietilenglicol de ácido mono y di graso, ésteres de polietilenglicol (200-6000) de ácido mono y di graso, ésteres de propilenglicol de ácido mono y di graso, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres de glicerilo de ácido mono y di graso, ésteres de poliglicerol de ácido poligraso, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de polioxietileno de ácido graso, ésteres de sorbitano de ácido graso y ésteres de sorbitano de polioxietileno de ácido graso son ésteres de alcohol polihídrico satisfactorios.
- (4) Ésteres de cera tales como cera de abeja, esperma de ballena, miristato de miristilo, estearato estearilo y behenato de araquidilo.
- (5) Ésteres de esteroides, de los que los ésteres de colesterol de ácido graso son ejemplos de los mismos.

Los ácidos grasos que tienen de 10 a 30 átomos de carbono también se pueden incluir como transportadores cosméticamente aceptables para las composiciones de esta invención. Ilustrativos de esta categoría son los ácidos pelar-gónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúrico.

Humectantes del tipo de alcohol polihídrico también se pueden emplear como transportadores cosméticamente aceptables en las composiciones de esta invención. El humectante ayuda a incrementar la eficacia del emoliente, reduce la formación de escaras, estimula la eliminación del crecimiento de la escara y mejora la sensación de la piel. Entre los alcoholes polihídricos se incluyen glicerol, polialquilenglicoles y, más preferentemente, polioles de alqueno y sus derivados, incluidos propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol y derivados del mismo, sorbitol, hidroxipropil sorbitol, hexilenglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado y mezclas de los mismos. Para obtener mejores resultados, el humectante es, preferentemente, propilenglicol o

ES 2 324 328 T3

hialuronato sódico. La cantidad humectante puede variar en cualquier lugar de 0,5 a 30%, preferentemente entre 1 y 15% en peso de la composición.

También se pueden usar espesantes como parte del transportador cosméticamente aceptable de las composiciones de acuerdo con la presente invención. Entre los espesantes típicos se incluyen acrilatos reticulados (p. ej., Carbopol®982), acrilatos hidrofóbicamente modificados (p. ej., Carbopol®1382), derivados celulósicos y gomas naturales.

Entre los derivados celulósicos útiles se encuentran carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa e hidroximetilcelulosa. Entre las gomas naturales adecuadas para la presente invención se incluyen guar, xantán, esclerocio, de carragenina, pectina y combinaciones de estas gomas. Las cantidades del espesante pueden variar de 0,0001 a 5%, normalmente de 0,001 a 1%, óptimamente de 0,01 a 0,5% en peso.

En conjunto, el agua, los disolventes, las siliconas, los ésteres, los ácidos grasos, los humectantes y/o los espesantes constituirán el transportador cosméticamente aceptable en cantidades de 1 a 99,9%, preferentemente de 80 a 99% en peso.

Puede haber un aceite o material oleoso, junto con un emulsionante para proporcionar una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua, dependiendo considerablemente del equilibrio medio hidrofílico-lipofílico (EHL) del emulsionante empleado.

También puede haber tensioactivos en las composiciones cosméticas de la presente invención. La concentración del tensioactivo variará de 0,1 a 40%, preferentemente de 1 a 20%, óptimamente de 1 a 5% en peso de la composición. El tensioactivo se puede seleccionar del grupo compuesto por sustancias activas aniónicas, no iónicas, catiónicas y anfotéricas.

Tensioactivos no iónicos particularmente preferidos son aquéllos con un alcohol graso de C₁₀-C₂₀ o ácido hidrófobo condensado con de 2 a 100 moles de óxido de etileno u óxido de propileno por mol de hidrófobo; fenoles de alquilo C₂-C₁₀ condensados con de 2 a 20 moles de óxido de alquilenos; ésteres de etilenglicol de ácido mono y di graso; monoglicérido de ácido graso; sorbitano, mono y di-ácidos grasos de C₈-C₂₀; copolímeros de bloque (óxido de etileno/óxido de propileno); y polioxietilensorbitano, así como combinaciones de los mismos. Los poliglicósidos de alquilo y las amidas grasas de sacáridos (p. ej., metilgluconamidas) también son tensioactivos no iónicos adecuados.

Entre los tensioactivos aniónicos preferidos se incluyen jabón, sulfato y sulfonatos de alquiléter, sulfatos y sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilbenceno, sulfosuccinatos de alquilo y dialquilo, isotionatos de acilo C₈-C₂₀, glutamatos de acilo, alquiléterfosfatos de C₈-C₂₀ y combinaciones de los mismos.

En las composiciones cosméticas de la presente invención puede haber varios tipos de ingredientes activos adicionales. Los ingredientes activos se definen como agentes de beneficio para la piel distintos a los emolientes y distintos a los ingredientes que simplemente mejoran las características físicas de la composición. Aunque no están limitados a esta categoría, ejemplos generales incluyen ingredientes anti-sebo y pantallas solares adicionales.

Entre las pantallas solares se incluyen los materiales habitualmente empleados para bloquear la luz ultravioleta. Compuestos ilustrativos son los derivados de PABA, cinamato y salicilato. Por ejemplo, se pueden usar avobenzofenona (Parsol 1789®), metoxicinamato de octilo y benzofenona de 2-hidroxi-4-metoxi (también conocida como oxibenzona). Metoxicinamato de octilo y 2-hidroxi-4-metoxi benzofenona están disponibles comercialmente con las marcas Parsol MCX y benzofenona-3, respectivamente. La cantidad exacta de pantalla solar empleada en las composiciones puede variar en función del grado de protección deseado frente a la radiación solar UV.

Preferentemente, la composición cosmética está protegida contra el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos. Por tanto, es deseable usar conservantes. Entre los conservantes adecuados se incluyen ésteres de alquilo de ácido p-hidroxibenzoico, derivados de hidantoína, sales de propionato y una variedad de compuestos de amonio cuaternario. Conservantes particularmente preferidos de esta invención son metilparaben, propilparaben, fenoxietanol y alcohol bencílico. Normalmente, los conservantes se emplearán en cantidades variables de aproximadamente 0,1% a 2% en peso de la composición.

La composición de acuerdo con la invención está destinada principalmente a ser un producto para aplicación tópica en la piel humana, especialmente como agente para mejorar el aspecto de la piel envejecida o fotoenvejecida.

En la práctica, una cantidad de la composición, por ejemplo de 1 a 100 ml, se aplica a áreas de la piel expuestas, de un contenedor o aplicador adecuado y, si es necesario, se extiende por ella y/o se frota en la piel usando la mano o los dedos o un dispositivo adecuado.

Forma y envasado del producto

La composición cosmética para la piel de la invención puede estar en cualquier forma, por ejemplo formulada como un tónico, gel, loción, una crema fluida, o una crema. La composición se puede envasar en un envase adecuado para ajustar su viscosidad y uso para el que está destinada por el consumidor. Por ejemplo, una loción o crema fluida

ES 2 324 328 T3

se puede envasar en un frasco o un aplicador de bola o un dispositivo de aerosol impulsado por propelente o un contenedor provisto de una bomba adecuada para su accionamiento con los dedos. Cuando la composición es una crema, simplemente se puede almacenar en un frasco no deformable o un contenedor que se pueda apretar, tal como un tubo o un bote con tapa. En consecuencia, la invención también proporciona un contenedor cerrado que contiene una composición cosméticamente aceptable tal como se define en la presente memoria descriptiva.

La composición también puede incluirse en cápsulas tales como las que se describen en la patente de EE.UU. N° 5.063.057.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran adicionalmente la invención.

Lista de suministradores

Ingrediente activo	Suministrador
Dextrano	Sigma, Dextran Products Corp.
Maltodextrina	Grain Processing Corp.
Arabinogalactano	Larex, Inc.
Ácido glicólico	DuPont
Ácido láctico	Purac America, Inc.
Ácido succínico	Sigma
Hidrocortisona (hidrosoluble)	Sigma

Ejemplo 1

En este ejemplo se midió el escozor causado por las formulaciones que contienen ácido glicólico.

Procedimiento para la prueba del escozor *in vivo*: Este fue un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que cada sujeto evaluó una formulación problema y una formulación control o dos formulaciones problema en los pliegues nasolabiales contralaterales. Durante la fase de clasificación, cada sujeto evaluó un problema de ácido glicólico al 8% frente a un vehículo control (0% de glicólico). Los sujetos con una sensibilidad izquierda/derecha equilibrada establecida al ácido glicólico eran aptos. En cada una de las pruebas posteriores se utilizó un máximo de 20 sujetos aptos (un mínimo de 15). Cada día de pruebas se realizó una comparación pareada, con un mínimo de 3 días entre las pruebas de escozor durante todo el estudio. Los sujetos fueron sometidos a un régimen de lavado con jabón Ivory durante 15 segundos inmediatamente antes de la prueba con el producto para potenciar la respuesta de escozor. Todos los sujetos que experimentaron escozor/ardor en los puntos de la prueba inmediatamente antes de la aplicación del producto no se les aplicó ningún producto. A continuación, el personal del estudio aplicó una formulación problema y una formulación control o problema simultáneamente en el punto de prueba izquierdo/derecho y se frotó suave pero extensamente. Los sujetos compararon el potencial de escozor de las dos formulaciones durante un periodo de 7,5 minutos usando un cuestionario de autoevaluación.

Propensión a escozor/ardor: El grado de escozor/ardor sentido en la parte interior de los carrillos izquierdo y derecho y en el pliegue nasal se evaluó usando la escala siguiente en los tiempos indicados en las tablas siguientes:

0- ausencia de escozor/ardor; 1- escozor/ardor muy leve; 2- escozor/ardor leve; 3- escozor/ardor moderado; 4- escozor/ardor moderadamente alto; 5- escozor/ardor alto; 6- escozor/ardor extremo.

Determinación de significación estadística: En cada punto de tiempo de evaluación tras el momento basal se realizó una prueba t pareada paramétrica (de dos colas) para comparar la extensión del cambio de característica desde la situación basal entre cada tratamiento, que comprende una prueba de comparación pareada en la que el sujeto actúa como un bloque para estos análisis. (Ref. *Methods Statistical*, Snedecor and Cochran, Iowa State University Press, 7ª edición, 1980, pág. 84-86]. La prueba se puede implementar usando software SAS con el procedimiento MEANS en los que se especificaron las opciones T y PRT.

Elección forzada para escozor/ardor: En cada punto de evaluación (0, 2,5, 5,0 y 7,5 min), la respuesta a la valoración de la elección forzada "¿Qué lado de la cara sufre más escozor?" se analizó del siguiente modo: el número de sujetos que eligieron el tratamiento A se comparó con el número de sujetos que eligieron el tratamiento B usando una prueba t pareada paramétrica (de 2 colas). La significación estadística se determinó a $p \leq 0,1$. Los resultados de varias comparaciones pareadas usando este procedimiento de valoración se muestran en las Tablas 1B, 2B, 3B y 4B (véase más adelante).

ES 2 324 328 T3

Se preparó una crema en emulsión de aceite en agua (Fórmula Base A):

NOMBRE QUÍMICO COMPLETO O NOMBRE CTFA	% NIVEL DE INGREDIENTE ACTIVO EN LA FORMULACIÓN	MARCA Y % DE INGREDIENTE ACTIVO RECIBIDO
Agua, DI	46,54	
EDTA disódico	0,05	Sequesterene Na2
Silicato de aluminio magnesio	0,6	Veegum Ultra
Metilparaben	0,15	Metilparaben
Simeticona	0,01	Emulsión antiespuma DC
Butilenglicol 1, 3	3,0	Butilenglicol 1, 3
Hidroxietilcelulosa	0,5	Natrosol 250HHR
Glicerina, USP	2,0	Glicerina USP
Goma xantán	0,2	Keltrol 1000
Trietanolamina	1,2	Trietanolamina 99%
Ácido esteárico	3,0	Pristerene 4911
Propilparaben NF	0,1	Propilparaben NF
Hidroestearato de glicerilo	1,5	Naturechem GMHS
Alcohol estearílico	1,5	Lanette 18DEO
Palmitato isoestearílico	6,0	Protachem ISP
Alcoholes C12-C15 octanoato	3,0	Hetester FAO
Dimeticona	1,0	Fluido de silicona 200 (50 cts)
Colesterol NF	0,5	Colesterol NF
Estearato de sorbitano	1,0	Estearato de sorbitano
Hidroxitolueno butilado	0,05	Embanox BHT
Acetato de tocoferilo	0,1	Acetato de vitamina E
Estearato de PEG-100	2,0	MYRJ 59
Lactilato de estearoilo sódico	0,5	Pationic SSL
Agua, DI	cs hasta 99,80	

*A menos que se indique lo contrario, los niveles de ingrediente activo eran aproximadamente del 100%.

ES 2 324 328 T3

El escozor/ardor de la Fórmula Base A con o sin 8% de ácido glicólico se analizó usando la prueba de escozor *in vivo*. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 1A y 1B:

TABLA 1A

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A (pH 7,2)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,05	1,05*
2,5 minutos después de la aplicación	0,25	1,85*
5,0 minutos después de la aplicación	0,25	2,00*
7,5 minutos después de la aplicación	0,35	2,15*

*p < 0,05

TABLA 1B

Elección forzada para escozor/ardor: ¿En qué lado es peor?

Resultados 7,5 minutos después de la aplicación

	Fórmula Base A (pH 7,2)	Base + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Número de sujetos que indican más molestias (escozor/ardor)	0	20

*p < 0,05

Se comparó la propensión a producir escozor/ardor del glicólico a un nivel de 8% y 4%. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1C.

TABLA 1C

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 4% de ácido glicólico (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,45	1,35*

ES 2 324 328 T3

2,5 minutos después de la aplicación	0,60	1,75*
5,0 minutos después de la aplicación	0,60	1,95*
7,5 minutos después de la aplicación	0,55	1,65*

*p< 0,05

A partir de los resultados de las Tablas 1A-1C se puede apreciar que 8% de ácido glicólico a pH 3,8 produce significativamente más escozor que la formulación base o que el 4% de ácido glicólico. Aunque el escozor se puede reducir incrementando el pH o disminuyendo el nivel de ingrediente activo, estos cambios en la composición afectan de forma significativa a la administración dérmica y, en consecuencia, a la eficacia del ingrediente activo.

Ejemplo 2

En este ejemplo se midió el efecto del dextrano 10 KD sobre el escozor del ácido glicólico a pH 3,8 en la Fórmula Base A. La prueba del escozor *in vivo* y la Fórmula Base A se describen en el Ejemplo 1.

La Fórmula Base A se preparó sin el ácido glicólico, base y dextrano. El dextrano se solubilizó en un batidor aparte que contenía ácido glicólico + base (hidróxido amónico) y un pequeño nivel de agua de la formulación (no se necesita más de un 5%), por tanto, la Fórmula Base A original se preparó originalmente con un 5% menos de agua. A continuación, la solución de ácido glicólico/dextrano se añadió después a la Fórmula Base A durante la etapa de enfriamiento (normalmente a una temperatura de aproximadamente 45°C). Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 2A, 2B y 2C.

TABLA 2A

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,73	1,32*
2,5 minutos después de la aplicación	0,53	1,11*
5,0 minutos después de la aplicación	0,26	0,68*
7,5 minutos después de la aplicación	0,26	0,52*

*p< 0,1

ES 2 324 328 T3

TABLA 2B

Elección forzada para escozor/ardor: ¿En qué lado es peor?

Resultados 2,5 minutos después de la aplicación

	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Base + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Número de sujetos que indican más molestias (escozor/ardor)	5	14*

*p< 0,1

TABLA 2C

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Fórmula Base A + 4% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,28	0,11
2,5 minutos después de la aplicación	1,11	0,89
5,0 minutos después de la aplicación	1,08	0,83
7,5 minutos después de la aplicación	0,94	0,72

A partir de los resultados de las Tablas 2A y 2B se puede apreciar que el dextrano reducía significativamente la propensión a producir escozor/ardor de la Fórmula Base A que contiene 8% de ácido glicólico. En la Tabla 2C, la diferencia en la respuesta de escozor de las dos formulaciones no fue estadísticamente significativa, lo que conduce a la conclusión de que el dextrano reducía el escozor producido por la formulación de 8% de ácido glicólico al producido por la formulación de 4% de ácido glicólico.

ES 2 324 328 T3

Ejemplo 3

En este ejemplo se analizó el efecto del dextrano 10KD sobre el escozor producido por ácido succínico a pH 3,8 en la Fórmula Base A. El procedimiento de análisis y la Fórmula Base A se describen en el Ejemplo 1. Las formulaciones problema se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto porque se usó ácido succínico en lugar de ácido glicólico. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 3A y 3B.

TABLA 3A

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido succínico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido succínico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,17	0,33*
2,5 minutos después de la aplicación	0,27	0,83*
5,0 minutos después de la aplicación	0,55	0,55
7,5 minutos después de la aplicación	0,61	0,61

*p < 0,1

TABLA 3B

Elección forzada para escozor/ardor: ¿En qué lado es peor?

Resultados 2,5 minutos después de la aplicación

	Fórmula Base A + 8% de ácido succínico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Base + 8% de ácido succínico (pH 3,8)
Número de sujetos que indican más molestias (escozor/ardor)	5	14*

*p < 0,05

A partir de los resultados de las Tablas 3A y 3B se puede apreciar que el dextrano reducía significativamente la propensión a producir escozor/ardor de la Fórmula Base A que contiene 8% de ácido succínico 25 minutos después de la aplicación.

ES 2 324 328 T3

Ejemplo 4

En este ejemplo se analizó el efecto del dextrano sobre el escozor producido por el ácido glicólico en una loción. La prueba se describe en el Ejemplo 1. La loción de aceite en agua (Fórmula Base B) se preparó de modo que tuviera la fórmula siguiente:

NOMBRE QUÍMICO COMPLETO O NOMBRE CTFA	% NIVEL DE INGREDIENTE ACTIVO EN LA FORMULACIÓN	MARCA Y % DE INGREDIENTE ACTIVO RECIBIDO
Silicato de aluminio magnesio	0,550	Veegum Ultra
Butilenglicol 1, 3	2,4	Butilenglicol
EDTA disódico	0,05	Clewat-N
Goma xantán	0,15	Keltrol
Monolaurato de decaglicerilo	2,0	Nikkol Decaglyn 1-L
Glicerina	8,0	Maruko RG
Trietanolamina	2,0	TEA (99%)
Metilparaben	0,195	Metilparaben
Propilparaben	0,05	Propilparaben
Lactilato de isoestearoilo sódico	0,1	Pationic ISL
Carboximetilcelulosa sódica	0,15	Goma de celulosa 9H4XF
Oleato de etilo	0,6	Nofable EO-90
Escualeno	2,0	Nikkol Squalene
Gliceril Tri (2- etilhexanoato)	3,6	Panaceat 800B
Vaselina líquida	5,8	Aceite mineral de clavel
Ácido esteárico	0,3	Pristerene 4911
Alcohol cetoestearílico	0,5	Conol 30RC
Butilparaben	0,05	Butilparaben

ES 2 324 328 T3

5	Fosfolípido de soja hidrogenada	0,075	Basis LP-2OH (20-30%)
	Colesterol	0,05	Colesterol
10	Linoleato/oleato de d1-alfa tocoferol	0,05	Mezcla de vitamina E linoleato
	Dibutilhidroxi tolueno	0,05	BHT
	Ácido glicólico	2,80	Glypure 70 (70%)
15	Solución de ácido glicólico/hidróxido amónico	5,08	GA Mezcla NL (82,6%)
20	4-terc-butil-4-metoxidibenzoilmetano	0,1	Parsol 1789
25	4-metoxycinamato de etilhexilo	0,1	Parsol MCX
	Di-(2-octildodecil)-N-lauroil-L-glutamato	0,2	Amiter LG-OD
30	3-metil-1,3-butanodiol	1,6	Isoprenoglicol
	Poliacrilamida/C13-14 Isoparrafina/Laureth 7	1,0	Sepigel 305
35	Cetoestearato de glucosa/alcohol cetoestearílico	0,5	Montanov 68
40	Hidróxido amónico hasta pH 3,8	0-2,0	Hidróxido amónico
45	Fragancia	0,098	Fleur J412225 QUT
	Agua desionizada	Hasta 100% (59,8%)	Agua desionizada

*A menos que se indique lo contrario, los niveles de ingrediente activo son de aproximadamente el 100%.

El concentrado de la emulsión se preparó usando todos los ingredientes excepto glicólico/base/dextrano y sin toda el agua. En un batidor aparte se combinaron glicólico + base + dextrano + aproximadamente el 5% del agua total y se mezclaron hasta que el dextrano se solubilizó por completo. Después, esta mezcla se añadió posteriormente a la emulsión. A continuación el pH se ajustó al pH correcto usando la base y, después, se añadió el resto del agua hasta una cs hasta 100%”.

ES 2 324 328 T3

Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 4A y 4B.

TABLA 4A

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0- 6)	Loción base B + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Loción base B + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,22	0,22
2,5 minutos después de la aplicación	0,61	1,05
5,0 minutos después de la aplicación	0,83	0,83
7,5 minutos después de la aplicación	0,93	0,93

TABLA 4B

Elección forzada para escozor/ardor: ¿En qué lado es peor?

Resultados 2,5 minutos después de la aplicación

	Loción base B + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)	Loción Base B+ 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Número de sujetos que indican más molestias (escozor/ardor)	6	10

A partir de los resultados de las Tablas 4A y 4B se puede apreciar que el dextrano reducía significativamente la propensión a producir escozor/ardor de la Fórmula Base B que contiene 8% de ácido glicólico.

Ejemplo 5

Se analizó la capacidad de moléculas adicionales de dextrano para reducir el escozor. El procedimiento de análisis y la Fórmula A se describen en el ejemplo 1. La Fórmula Base C fue la siguiente:

NOMBRE QUÍMICO COMPLETO O NOMBRE CTFA	% DE NIVEL DE INGREDIENTE ACTIVO EN LA FORMULACIÓN
Silicato de aluminio magnesio	0,3
EDTA disódico	0,05
Hidroxibenzoato de metilo	0,15

ES 2 324 328 T3

	1,3-butilenglicol	3,0
5	Goma xantán	0,2
	Hidroxietilcelulosa	0,25
	Concentrado de glicerina	2,0
10	Trietanolamina	1,2
	Lactato de isoestearoilo sódico	0,5
	Monoestearato de glicerilo	1,5
15	Monoestearato de sorbitano	1,0
	Monoestearato de polietilenglicol (150 EO)	1,09
20	Monoestearato de polietilenglicol (40 EO)	0,910
	Alcohol estearílico	1,5
25	Ácido esteárico	2,0
	Palmitato de isoestearilo	6,0
	Octanoato de isocetilo	3,0
30	Metilpolisiloxano	1,0
	Colesterol	0,5
35	Dibutilhidroxitolueno	0,05
	Parahidroxibenzoato de propilo	0,1
	Acetato de d1-tocoferilo	0,1
40	Ácido glicólico	5,7
	Hidróxido potásico	1,1
	Fragancia	0,09
45	Agua DI	66,710

Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 5A 5B y 5C.

TABLA 5A

Propensión a producir escozor/ardor

55	Grado medio de escozor/ardor (escala 0- 6)	Fórmula Base C + 4% de ácido glicólico + 5% de dextrano 40 KD (pH 3,8)	Fórmula Base C + 4% de ácido glicólico (pH 3,8)
60			
65	Inmediatamente después de la aplicación	0,27	0,16

ES 2 324 328 T3

2,5 minutos después de la aplicación	0,77	2,05*
5,0 minutos después de la aplicación	1,11	1,94*
7,5 minutos después de la aplicación	0,77	1,66*

*p< 0,1

TABLA 5B

Propensión a producir escozor/ardor; Dextrano 10K y Dextrano 464K

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 464 KD (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,7	0,6
2,5 minutos después de la aplicación	1,05	1,1*
5,0 minutos después de la aplicación	0,8	0,85
7,5 minutos después de la aplicación	0,75	0,85

TABLA 5C

Propensión a producir escozor/ardor; Dextrano 10KD y Dextrano 40 KD

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 40 KD (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,68	0,74
2,5 minutos después de la aplicación	1,0	1,05
5,0 minutos después de la aplicación	0,95	0,74
7,5 minutos después de la aplicación	0,79	0,58

A partir de los resultados de las Tablas 5A, 5B y 5C se puede apreciar que los dextrans de arios pesos moleculares reducen el escozor igual de bien.

ES 2 324 328 T3

Ejemplo comparativo 6

En este ejemplo se analizó la capacidad de varios compuestos para reducir el escozor. El procedimiento de análisis y la Fórmula Base A se describen en el ejemplo 1. Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 6A y 6B.

TABLA 6A

Hidrocortisona

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 0,1% de hidrocortisona (pH 3,8)	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,94	0,76
2,5 minutos después de la aplicación	0,68	0,58
5,0 minutos después de la aplicación	0,36	0,36
7,5 minutos después de la aplicación	0,21	0,21

TABLA 6B

Arabinogalactano

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Base + 8% de ácido glicólico + 5% de arabinogalactano (pH 3,8)	Base + 8% de ácido glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,89	0,47
2,5 minutos después de la aplicación	1,0	0,78
5,0 minutos después de la aplicación	0,89	0,63
7,5 minutos después de la aplicación	0,63	0,52

Los resultados en las Tablas 6A y 6B demuestran que no la hidrocortisona ni el arabinogalactano reducían el escozor. De hecho, la adición de 5% de arabinogalactano (Tabla 6B) potenciaba ligeramente el escozor de la crema anti-envejecimiento.

Ejemplo 7

En este ejemplo se analizó el efecto del dextrano sobre la administración de varias moléculas activas en las capas de la piel.

Procedimiento: la administración dérmica de ingredientes activos se midió mediante la prueba de absorción percutánea *in vitro* (PCA). Las pruebas se llevaron a cabo usando piel de cerdo obtenida mediante dermatomo y células Bronaugh de difusión. En granjas de Buckshire se obtuvo piel dorsal de cerda de 3-4 semanas de edad lavada únicamente con agua. Las pieles se almacenaron a -70°C hasta su uso. Se descongelaron a temperatura ambiente, se afeitaron suavemente con una maquinilla afeitadora eléctrica Norelco, se cortaron láminas de un espesor de $510\text{ }\mu\text{m}$ usando un dermatomo Padgett, se realizaron orificios en discos de 18 mm con una barrena y se montaron en células de difusión Bronaugh sobre sales de tamponamiento equilibradas de HanK a 37°C , pH 7,1 y con un caudal de 5 ml/min. Después de un equilibrado de 30 minutos se determinó la pérdida de agua transepidérmica usando un evaporímetro ServoMed EP1. Los discos de piel que permitían pérdidas de agua $> 5\text{ g/m}^2$ por hora fueron sustituidos. A los discos de piel se administraron dosis de $2\text{ }\mu\text{l}$ de producto que contenía el ingrediente activo no marcado más un peso insignificante del ingrediente activo radiomarcado con ^3H o ^{14}C a aproximadamente 30 microcurios/gram de producto. La dosis se administró a través de una pipeta de volumen desplazado y se extensión sobre la superficie de piel expuesta de 9 mm de diámetro bien con un dedal de látex colocado sobre un aplicador con punta de algodón. Los tiempos de contacto fueron de 6 horas y se obtuvieron muestras del fluido receptor a intervalos de 1 ó 2 horas en viales de centelleo. Al final, la superficie de la piel se lavó por triplicado con alícuotas de $\sim 1\text{ ml}$ de agua, se retiraron los discos de piel del aparato y se transfirieron a 1/3 de papel de seda (Kim Wipe). La superficie superior se raspó con cinta 9 veces con cinta transparente Scotch para obtener el estrato córneo y la epidermis se separó de la dermis con un escalpelo. El análisis mediante espectrometría por centelleo líquido incluyó a todas las muestras necesarias para obtener un equilibrio completo y la recuperación del material radiomarcado, incluido el producto retenido en el aplicador durante la administración, el exceso eliminado en la seda y lavado con agua, el estrato córneo raspado con cinta, la epidermis, la dermis (contado después de la digestión NCS), el fluido receptor, las células Bronaugh vacías, los papeles de filtro y las pipetas de lavado. La dosis teórica aplicada se determinó restando el material retenido en el aplicador de la radioactividad media medida de un mínimo de seis alícuotas de $2\text{ }\mu\text{l}$ pesadas del producto problema radiomarcado. Los datos se expresaron en forma de porcentaje de dosis en las fracciones de tejido. Un valor $p \leq 0,1$ se consideró estadísticamente significativo.

El efecto del dextrano sobre la administración se analizó para la Fórmula Base A con ácido glicólico o succínico.

Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 7A y 7B.

TABLA 7A

Tejido de piel	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico; pH= 3,8	Fórmula Base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD; pH= 3,8
Estrato córneo	4,6	6,6
Epidermis + dermis	3,8	4,4
Fluido receptor	7,5	5,6
Total	15,9	16,6

ES 2 324 328 T3

TABLA 7B

Tejido de piel	Fórmula Base A + 8% de ácido succínico; pH= 3,8	Fórmula Base A + 8% de ácido succínico + 5% de dextrano 10 KD; pH= 3,8
Estrato córneo	2,4	2,4
Epidermis + dermis	3,4	3,2
Fluido receptor	0,8	0,3
Total	6,6	5,9

A partir de los resultados de las Tablas 7A y 7B se puede apreciar que el dextrano no afectaba adversamente a la administración de ácido glicólico o de ácido succínico a diferentes capas de tejido cutáneo. De hecho, la presencia de dextrano condujo a un incremento direccional en la administración de ácido glicólico (Tabla 7A).

Por tanto, los resultados de los Ejemplos 1-5 demuestran que el dextrano reducía el escozor causado por los ácidos débiles. Otros anti-irritantes conocidos, como hidrocortisona, además de otros polisacárido, arabinogalactano, no reducían el escozor causado por los ácidos carboxílicos débiles (Ejemplo Comparativo 6).

Al contrario que numerosos enfoques de la técnica anterior, la adición de dextrano no afectó adversamente a la administración de ingredientes activos a las capas de la piel (Ejemplo 7). Los Ejemplos 8-10 investigan un beneficio adicional de la combinación de dextrano con un ingrediente activo ácido: capacidad del dextrano para potenciar la eficacia anti-envejecimiento de los ingredientes activos ácidos.

Ejemplo 8

En este ejemplo se investigó el efecto del dextrano sobre la capacidad de los hidroxiácidos para sintetizar colágeno en los fibroblastos de la piel.

El colágeno es una proteína predominante en la piel. Es sintetizado por los fibroblastos en la dermis. La síntesis de colágeno disminuye con el envejecimiento o con el daño producido por la luz. El colágeno I se sintetiza primero en forma de una molécula precursora denominada Pro-colágeno I.

El incremento en la producción de procolágeno I es un marcador de un incremento del nivel de colágeno como respuesta a la aplicación de un compuesto problema.

Procedimiento: los fibroblastos dérmicos humanos de neonatos se adquirieron en Clonetics Corp., San diego, CA. Todos los materiales para el cultivo celular se adquirieron en Life Technologies, NY. Las células (entre los pases 5-10) se sembraron a una densidad de aproximadamente 10.000/pocillo en los 48 pocillos interiores de una placa de 96 pocillos en DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco), niveles elevados de glucosa, con suplemento de L-glutamina 2 mM, 10% de suero bovino fetal y soluciones de antibióticos y antimicóticos. A continuación, las células se cultivaron hasta confluencia durante 2 días. En la confluencia se retiró el medio y las células se lavaron con DMEM sin suero y en cada pocillo se introdujo una dosis de 200 μ l de una solución de un compuesto problema en DMEM sin suero. Cada dosis se duplicó en el total de seis pocillos. Los compuestos problema se usaron a las concentraciones indicadas en la Tabla 8 que se muestra a continuación. El control no contenía un compuesto problema. Después de 24 horas se retiraron las soluciones y a las células se volvió a administrar la dosis de 100 μ l de las mismas soluciones. Tras 24 horas, todas las soluciones se eliminaron, se añadió aprotinina a una concentración de 0,5% y las soluciones se almacenaron hasta su análisis a 4°C.

Para el análisis del procolágeno I en las soluciones, se diluyeron en DMEM (muestra de aproximadamente 20 μ l de la muestra en 200 μ l de DMEM). El aparato BioRad spot blot (BioRad Labs, CA) se configuró según las instrucciones del fabricante. Brevemente, una membrana de nitrocelulosa y 3 hojas de papel de filtro se humedecieron en solución salina tamponada con TRIS (TBS, Ph 7,3) y se introdujeron en el aparato con el papel de filtro en la parte inferior y la membrana en la parte superior. Se añadieron 100 ml de TBS por pocillo y se filtró al vacío. 100 μ l de la solución de muestra se cargaron por pocillo y se filtró por densidad. En este punto del procedimiento el procolágeno de la solución problema se unió a la membrana. La membrana se retiró del aparato y se colocó en la solución de bloqueo (5% de polvo de leche en D-PBS) durante 1 hora a TA o durante la noche a 4°C en un agitador rotatorio. Después, la membrana se incubó durante 1,5 horas a TA o durante la noche a 4°C con 1,5 ml de Ac de procolágeno amino terminal anti-humano de rata (Chemicon MAB1912) en TBS con BSA 0,1% (la proporción entre anticuerpos y tampón/BSA fue 1:100) en

ES 2 324 328 T3

una bolsa sellada con agitación. A continuación se retiró la membrana; se lavó 3 veces durante 5 minutos en TBS/0,1 Tween. Después, la membrana se incubó durante 1 hora a TA u O/N a 4°C en 2 ml de Ac biotinilado conjugado con peroxidasa anti-rata (Vector Labs) en TBS con 0,1% de BSA (la proporción entre el anticuerpo y el tampón/BSA fue de 1:1000) en una bolsa sellada con agitación. La membrana se lavó 3 veces durante 5 minutos en TBS/0,1% de Tween. Se incubaron 3 ml de PBS con 30 µl de cada una de las soluciones A (avidina) y B (peroxidasa de rábano biotinilado) de Vectastain Elite Kit (Vector Labs) durante 30 minutos. La membrana se colocó en la solución resultante durante 30 minutos en una bolsa sellada con agitación. Después se retiró la membrana y se lavó dos veces durante 5 minutos en TBS/Tween 0,1%. A continuación, la membrana se marcó usando la solución siguiente: 12,5 mg de 3-amino-9-etil carbazol (Sigma), 3,125 ml de N,N-dimetilformamida (Sigma), 21,5 ml de tampón acetato 0,2M, pH 5,2 y 12,5 µl de H₂O₂. La membrana se marcó hasta que se desarrolló un color rojo/marrón y la reacción se detuvo con 2 lavados durante 10 minutos en agua corriente. Se preparó una transparencia de la mancha usando una copiadora en color. La copia en color se escaneó usando un densitómetro de láser (Ultrosan XL de Pharmacia KLB). El porcentaje de incremento se calculó en forma de un cociente de la densidad óptica de las células tratadas con el compuesto problema sobre el control X 100.

Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 8.

TABLA 8

Tratamiento	Colágeno (% del control)
0,001% Dextrano 10 KD	120*
0,1% Dextrano 10 KD + ácido glicólico 2mM	120*
0,01% Dextrano 10 KD + ácido glicólico 2 mM	120*
0,001% Dextrano 10 KD + ácido glicólico 2 mM	120*
0,001% Arabinogalactano 50-70 KD	110
0,1% Arabinogalactano 50-70 KD + ácido glicólico 2 mM	110
0,01% Arabinogalactano 50-70 KD + ácido glicólico 2 mM	110
0,001% Arabinogalactano 50-70 KD + ácido glicólico 2 mM	110

*p< 0,05

Los resultados de la Tabla 8 demuestran que la combinación de dextrano y ácido glicólico proporcionaba un incremento significativo en los niveles de procolágeno I, mientras que la combinación de arabinogalactano y ácido glicólico no lo hacía.

Ejemplo 9

En este ejemplo se investigó la capacidad del dextrano para inducir potencial de diferenciación de queratinocitos del ácido láctico.

Los queratinocitos, el principal tipo de célula de la epidermis, sufren un programa de diferenciación que conduce a la formación de corneocitos que forman el estrato córneo y proporcionan una barrera protectora contra la pérdida de agua y la entrada de sustancias dañinas y patógenos. Una característica fundamental de la diferenciación de los queratinocitos es la formación de una cubierta reticulada altamente insoluble (CR) justo al lado de la membrana plasmática de los queratinocitos. La producción de la CR del queratinocito está catalizada por la enzima transglutaminasa-K (Tgasa K) que se sobrecruza con ciertas proteínas precursoras en la célula. Se ha comunicado que el ácido retinoico, un agente que es altamente eficaz en la mejora del aspecto de la piel dañada por la luz (Weiss y col., JAMA, 259:

ES 2 324 328 T3

527, 1988), incrementa los niveles de la Transglutaminasa K (también denominada Tgasa I) en la piel. Por tanto, los agentes que incrementan la actividad de la Tgasa-K tienen el potencial de proporcionar beneficios a la piel.

Procedimiento: queratinocitos humanos normales se sembraron en placas de 96 pocillos a 4000 células/pocillo y se cultivaron en medio de crecimiento de queratinocitos (KGM) obtenido de Clonetics Corp. Las células se trataron con compuestos problemas a varias concentraciones durante 48 horas con un cambio intermitente de medio tras 24 horas. Para cada prueba se usaron 6 pocillos por duplicado. Al final del periodo de incubación se midieron dos parámetros en las células- I. ADN y II. la proteína transglutaminasa.

I. El ADN se midió usando un procedimiento descrito por Rago y col. Anal. Biochem 191: 31-34, 1990. El medio se aspiró de las placas, las células se lavaron 3 veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Las células se congelaron y descongelaron 2 veces durante 5-10 minutos cada vez. A cada pocillo se añadieron 100 μ l de solución de pigmento de Hoescht (adquirida en Calbiochem) (1 μ g/ml en PBS), la placa se cubrió con papel de aluminio y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las lecturas se tomaron en un lector de microplacas Millipore Fluorescencia (ex/em 360/450 nm). La cantidad de ADN por pocillo (a) se calculó usando los patrones.

II. El pigmento se retiró y las células se aclararon de nuevo 3 veces con PBS para prepararlas para el ensayo con transglutaminasa (Tgasa). A cada pocillo se añadieron 200 μ l de polvo de leche sin grasa Carnation al 5% en PBS (solución de bloqueo) y se dejó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, esta solución se aspiró y a cada pocillo se añadieron 100 μ l de anticuerpo monoclonal humano de α Tgasa 1 (Biomedical Technologies) diluidos al 1/2000 en 1% de leche en PBS. Las placas se incubaron durante 2 horas a 37°C. Después se eliminaron las soluciones y los pocillos se lavaron 4 veces con 1% de leche/0,05% de Tween en PBS. La fracción Fab' anti-ratón conjugada con peroxidasa de rábano se diluyó 1:4000 en 1% de leche /0,05% de Owen/PBS y a cada pocillo se añadieron 100 μ l de esta solución y se incubaron durante 2 horas a 37°C. A continuación se aspiraron las soluciones se aspiraron, después se lavaron 3 veces con 1% de leche/0,05% de Tween en PBS. La solución del sustrato se preparó disolviendo 2 mg de O-fenilendiamina (Sigma) en 5 ml de tampón citrato y añadiendo 1,65 μ l de 30% de H₂O₂. A cada pocillo se añadieron 100 μ l de esta solución de sustrato y se incubaron en oscuridad durante 5 minutos. La reacción se detuvo añadiendo 50 μ l de H₂SO₄ 4N. La absorbancia se midió a 490 nm (b). La diferenciación de los queratinocitos se expresó en forma de absorbancia de transglutaminasa (b)/ μ g de ADN (a).

Los resultados obtenidos en dos experimentos distintos se resumen en las Tablas 9A y 9B.

TABLA 9A

Tratamiento	Porcentaje de control sin tratar
Lactato 2 mM + 0,1% de dextrano 10 KD	115,3 $\pm$ 9,9*
Lactato 2 mM + 0,01% de dextrano 10 KD	104,3 $\pm$ 7,0
Lactato 2 mM + 0,1% de arabinogalactano 50-70 KD	99,8 $\pm$ 11,2
Lactato 2 mM + 0,01% de arabinogalactano 50-70 KD	106,2 $\pm$ 8,5
Lactato 2 mM + 0,1% de dextrano 464 KD	119,2 $\pm$ 8,0*
Lactato 2 mM + 0,01% de dextrano 464 KD	126,2 $\pm$ 10,4*

*p < 0,05

TABLA 9B

Tratamiento	Porcentaje de control sin tratar
0,1% de dextrano 10 KD	114,1 ± 5,5*
0,01% de dextrano 10 KD	104,6 ± 5,6

*p < 0,05

Los resultados de las Tablas 9A y 9B demuestran que una combinación de ácido láctico y dextranos (bien 10 KD o 464 KD) aumentaba de forma significativa la diferenciación de los queratinocitos, mientras que la combinación con arabinogalactano no lo hacía.

Ejemplo 10

Este ejemplo investigó el efecto del dextrano sobre la eficacia anti-envejecimiento de la piel del ácido glicólico.

Procedimiento: El estudio fue una prueba del uso de comparación bilateral de 12 semanas de duración de dos formulaciones.

Los sujetos debían acudir al laboratorio para una visita pre-selección para determinar si presentaban un grado moderado de piel dañada por la luz en ambos antebrazos.

Los sujetos aptos debían acudir a 6 visitas adicionales durante un periodo de tiempo de 12 semanas. En los momentos basal (semana 0) y las semanas 4, 8 y 12 se realizó una evaluación visual. La asignación del producto fue aleatorizada y equilibrada para el uso izquierda/derecha en el grupo de sujetos. Se instruyó a los sujetos para que usaran el producto adecuado para los brazos izquierdo/derecho en su domicilio y para que se aplicaran aproximadamente 1 gramo dos veces al día durante 12 semanas. Un mínimo de 15 sujetos aptos por comparación pareada completaron el estudio. Las evaluaciones clínicas (visuales) se realizaron para la piel dañada por la luz (similar a crispada/arrugada) usando la siguiente escala de 10 puntos:

0 = ningún daño

1-3 = leve

4-6 = moderado

7-9 = intenso

Se efectuaron las siguientes comparaciones pareadas:

Comparación pareada I: formulación base A frente a formulación base B + 8% de ácido glicólico.

Comparación pareada II: formulación base A + 8% de ácido glicólico frente a formulación base A + 8% de ácido glicólico + 5% de dextrano 10 KD.

Para evaluar estadísticamente la magnitud del cambio medio con respecto a la situación basal atribuible al tratamiento se usó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon, versión de Pratt-Lehmann, en la que el sujeto actuaba como un bloque en este análisis. Además, para comparar la extensión del cambio desde la situación basal entre los dos tratamientos dentro de una célula también se usó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon, versión de Pratt-Lehmann.

ES 2 324 328 T3

Los resultados obtenidos se resumen en las Tablas 10A y 10B.

TABLA 10A

Mejora media en la piel dañada por la luz (8% de glicólico frente a base)

Semana	8% de glicólico	Base
0	0	0
4	-0,19	-0,22
8	-0,66*	-0,53
12	-1,0	-0,84

*: 8% de glicólico proporcionó significativamente una mejora significativamente mayor que la base ($p < 0,05$)

TABLA 10B

Mejora media en la piel dañada por la luz (8% de glicólico frente a 8% de glicólico + 5% de dextrano 10 KD)

Semana	8% de glicólico	8% de glicólico + 5% DE DEXTRANO 10 kd
0	0	0
4	-0,25	-0,25
8	-0,59	-0,75*
12	-1,0	-1,0

*8% de glicólico + 5% de dextrano proporcionó significativamente una mejora significativamente mayor que 8-% de glicólico ($p < 0,059$).

Ejemplo 11

(Comparativo)

Este ejemplo midió el efecto de maltodextrina (Maltrin® 180 sobre escozor producido por el ácido glicólico a pH 3,8 en la fórmula Base A. La prueba de escozor *in vivo* y la Fórmula Base A se describen en el ejemplo 1.

TABLA 11A

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de glicólico + 5% de Maltrin 180 (pH 7,2)	Fórmula Base A + 8% de glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,69	1,00
2,5 minutos después de la aplicación	1,06	1,44
5,0 minutos después de la aplicación	0,69	1,31*

ES 2 324 328 T3

7,5 minutos después de la aplicación	0,44	1,13*
--------------------------------------	------	-------

* $p < 0,1$

TABLA 11B

Elección forzada para escozor/ardor: ¿En qué lado es peor?

Resultados inmediatamente, 2,5, 5,0 y 7,5 minutos después de la aplicación

	Fórmula Base A + 8% de glicólico + 5% de Maltrin 180 (pH 3,8) [número de sujetos que indican más escozor/ardor]	Fórmula Base A + 8% de glicólico (pH 3,8) [número de sujetos que indican más escozor/ardor]
Inmediatamente después de la aplicación	5	11
2,5 minutos después de la aplicación	4	12*
5,0 minutos después de la aplicación	3	13*
7,5 minutos después de la aplicación	2	14*

$p < 0,1$

TABLA 11C

Propensión a producir escozor/ardor

Grado medio de escozor/ardor (escala 0-6)	Fórmula Base A + 8% de glicólico + 5% de Maltrin 180 (pH 3,8)	Fórmula Base A + 4% de glicólico (pH 3,8)
Inmediatamente después de la aplicación	0,69	0,63
2,5 minutos después de la aplicación	0,75	0,94
5,0 minutos después de la aplicación	0,44	0,75
7,5 minutos después de la aplicación	0,25	0,81*

$p < 0,1$

ES 2 324 328 T3

A partir de los resultados de las Tablas 11A y 11B se puede apreciar que la maltodextrina reducía significativamente la propensión a producir escozor/ardor de la Fórmula Base A que contiene 8% de ácido glicólico. Los resultados de la Tabla 11C muestran que la formulación que contiene maltodextrina producía menos escozor que la Fórmula Base A.

Ejemplo 12

El ejemplo 12 ilustra composiciones tópicas de acuerdo con la presente invención. Las composiciones se pueden procesar de un modo convencional. Son adecuadas para uso cosmético. En particular, las composiciones son adecuadas para su aplicación a piel envejecida y/o dañada por rayos UV para mejorar el aspecto y sensación de la misma además de para su aplicación a la piel sana para evitar o retrasar el deterioro de la misma.

Una emulsión típica de aceite en agua dentro del ámbito de la invención es la siguiente:

Nombre químico	Peso %
Dextrano 10 KD	4
Ácido glicólico	7
Propilenglicol	1
Glicerina	1
Hidroxietilcelulosa	0,5
Silicato de magnesio aluminio	0,5
Imidazolidinil urea	0,5
EDTA tetrasódico	0,05
Vaselina	2
Palmitato de isopropilo	5
Dimeticona	0,5
Colesterol	0,5
Alcohol cetílico	0,5
Ácido isoesteárico	3
Estearato PEG-40	1
Estearato PEG-100	1
Estearato de sorbitano	1
Hidróxido amónico	Hasta pH 4,0
Agua DI	cs hasta 100%

ES 2 324 328 T3

Una dispersión típica de agua en aceite dentro del alcance de la invención es la siguiente:

<u>Nombre químico</u>	<u>Peso%</u>
Neopentanoato de isoestearilo	20
Glicéridos de caprílico/capricho PEG-8	6
Octanoato de cetilo	17
Poligliceril-6-dioleato	15
Ciclometicona	20
Isoestearato de glicerilo	0,5
Ácido isoesteárico	0,5
Ceramida III	0,1
ppg-5-ceteth-20	3
Ácido láctico/lactato potásico	6
Ácido hidroxicaprílico	0,1
Agua DI	1,3
Dextrano 100KD	10

Se prepara la siguiente emulsión de aceite en agua dentro del alcance de la invención:

<u>Nombre químico</u>	<u>Peso%</u>
Goma xantán	0,2
EDTA disódico	0,1
PCA sódico	0,5
Diazodinil urea	0,3
Dióxido de titanio	1
Ácido esteárico	3
Ciclometano	0,3
Alcohol cetílico	0,5
Estearato de glicerilo	0,5
Estearato de peg-100	0,5
Estearet-2	0,2
Lecitina	0,5
Tocoferol	0,2
Metoxicinamato de octilo	6

ES 2 324 328 T3

	Dextrano 10 K	6
5	Ácido glicólico	3
	Ácido málico	2
	Ácido lálico	2
10	Trietanolamina	hasta pH 3,8
	Agua DI	cs hasta 100%

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética para la piel que comprende:

- (i) de 0,5 a 20% en peso de la composición de un dextrano;
- (ii) de 0,01 a 12% en peso de la composición de un ácido carboxílico débil que tiene una pKa superior a aproximadamente 2; y
- (iii) un vehículo cosméticamente aceptable;

en la que la composición es una emulsión de aceite en agua.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el pH de la composición está en el intervalo de 3 a 6.

3. Un procedimiento cosmético de tratamiento de la piel envejecida, fotoenvejecida, seca, con líneas o arrugas, en el que el procedimiento comprende aplicar a la piel la composición de la reivindicación 12 o la reivindicación 2.