



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 393**

51 Int. Cl.:
C07C 59/13 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04291789 .8**

96 Fecha de presentación : **13.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1502909**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Utilización de un derivado de ácido (dihidro)jasmónico como agente descamante.**

30 Prioridad: **28.07.2003 FR 03 09233**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.06.2011

73 Titular/es: **L'Oréal**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es: **Neuwels, Michel y**
Dalko, Maria

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 393 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

Utilización de un derivado de ácido (dihidro)jasmónico como agente descamante

5 La presente invención se refiere a la utilización cosmética de un derivado de ácido (dihidro)jasmónico como agente descamante.

10 La invención también se refiere a un procedimiento cosmético para atenuar las irregularidades visibles o táctiles de la superficie de la piel, en particular para atenuar arrugas y finas líneas de expresión y/o manchas cutáneas y/o alisar la piel, que comprende la aplicación tópica sobre la piel de una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos dicho derivado de ácido (dihidro)jasmónico y glicerina.

15 La descamación es un fenómeno natural vinculado al hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en constante regeneración. La epidermis está constituida por varias capas de células, de las cuales la más profunda es la capa basal constituida por células indiferenciadas. Con el paso del tiempo, estas células se diferenciarán y migrarán hacia la superficie de la epidermis constituyendo sus diferentes capas, hasta formar en la superficie de la epidermis los corneocitos que son células muertas que se eliminan mediante descamación. Esta pérdida en superficie es compensada por la migración de células de la capa basal hacia la superficie de la epidermis. Una eliminación forzada de la capa córnea acelera la renovación y permite mejorar la calidad de superficie de la piel.

En la técnica anterior se conocen diversos agentes que acelerarán la renovación de la epidermis.

25 De este modo, se conocen las propiedades descamantes de los α -hidroxiácidos como ácido láctico, ácido glicólico o también ácido cítrico así como de los β -hidroxiácidos y más especialmente del ácido salicílico, así como sus derivados (véase el documento WO-A-93/10756).

30 Todos estos compuestos tienen una acción contra el envejecimiento de la piel favoreciendo la descamación, es decir la eliminación de las células muertas situadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis. Esta propiedad "descamante" también se denomina, a menudo sin razón, propiedad queratolítica.

Sin embargo, los compuestos de la técnica anterior también pueden presentar efectos secundarios, tales como picores, tirantezas, irritaciones y rojeces desagradables para el usuario.

35 Se constata, por lo tanto, que sigue existiendo la necesidad de agentes descamantes que tengan una acción al menos tan eficaz como la de los compuestos de la técnica anterior, pero que no presenten sus inconvenientes.

40 La invención tiene por objeto paliar estos inconvenientes de la técnica anterior y proponer nuevos compuestos, derivados del ácido (dihidro)jasmónico, susceptibles de favorecer la descamación de la piel y/o de estimular la renovación epidérmica, cuya utilización no conlleve picores, tirantezas, irritaciones o rojeces desagradables para el usuario.

45 Se conoce, por supuesto, de la solicitud JP2001-199 832 la utilización de dihidrojasmonato de metilo como descamante por activación de las proteasas de la capa córnea, en particular en el tratamiento de las pieles secas. Otros derivados de ácido jasmónico, en los que la función oxo se sustituye por una función alcohol (documento FR-2 835 525) o que comprenden una cadena lateral insaturada (documento FR-2 835 526) también se conocen como agentes descamantes.

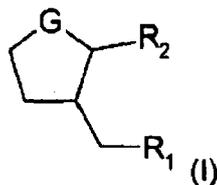
50 Sin embargo, por lo que sabe la Solicitante, aún no se ha sugerido nunca que otros compuestos derivados de ácido (dihidro)jasmónico podían utilizarse como agentes descamantes.

55 Estos compuestos ya se conocen, algunos, como agentes pro-sebógenos (documento FR 03/01146, no publicado), en el sentido de que tienen el efecto de aumentar la producción de sebo por los sebocitos y luchar, de este modo, contra la deshidratación cutánea de origen hormonal que afecta esencialmente a las mujeres en periodo perimenopáusic.

60 Sin embargo, no se mencionó en ese documento que los compuestos divulgados tienen también una función descamante que permite prever su utilización en composiciones cosméticas para tratar los signos cutáneos diferentes de la piel seca oligoseborreica.

Además, no se sugiere su utilización en composiciones que contienen glicerina.

La presente invención tiene por objeto, por lo tanto, la utilización cosmética como agente descamante de un derivado de ácido (dihidro)jasmónico seleccionado entre los compuestos de fórmula (I):



en la que:

G designa un grupo en el que \bar{r} designa \bar{r} un radical hidrocarbonado de C1-C₆, lineal; \underline{r} ramificado en el que R designa un átomo de hidrógeno; y

R₂ es un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado no sustituido, que comprende 5 átomos de carbono, saturado o insaturado,

y sus estereoisómeros y sales.

Los ejemplos de compuestos preferidos para una utilización en la presente invención se seleccionan entre los compuestos de fórmula (I) tales que:

- G es un grupo \bar{r} CH-OCH₃; R₁ designa un radical -COOR en el que R es tal como se ha definido anteriormente; y R₂ designa un radical n-pentilo.

así como sus isómeros ópticos, sales y complejos cosméticamente aceptables.

La presente invención también tiene por objeto un procedimiento cosmético para atenuar las irregularidades visibles o táctiles de la superficie de la piel, en particular para atenuar las arrugas y finas líneas de expresión y/o manchas cutáneas y/o alisar la piel, que comprende la aplicación tópica sobre la piel de una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado de ácido (dihidro)jasmónico de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, y glicerina.

La composición utilizada de acuerdo con la invención se aplicará en particular sobre la piel de sujetos humanos que tengan una producción de sebo suficiente, es decir una tasa de sebo a nivel de la frente superior 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

La composición está adaptada generalmente a una aplicación tópica sobre la piel y contiene, por lo tanto, un medio fisiológicamente aceptable, es decir compatible con la piel y eventualmente con sus anexos cutáneos (pestañas, uñas, cabello) y/o las mucosas.

La cantidad de derivado de ácido (dihidro)jasmónico utilizable de acuerdo con la invención está, por supuesto, en función del efecto buscado y puede variar, por lo tanto, en gran medida. Para dar un orden de magnitud, puede utilizarse el derivado de ácido (dihidro)jasmónico en una cantidad que represente del 0,01% al 20% del peso total de la composición, preferiblemente en una cantidad que represente del 0,1% al 10% del peso total de la composición y, más preferiblemente, en una cantidad que represente del 0,5% al 5% del peso total de la composición.

Por su parte, la glicerina puede representar del 0,1 al 50%, y preferiblemente del 1 al 10%, del peso total de la composición.

La composición utilizada de acuerdo con la invención puede presentarse en todas las formas galénicas utilizadas normalmente en los ámbitos cosmético y dermatológico, y puede estar, particularmente, en forma de una solución eventualmente gelificada, de una dispersión de tipo loción eventualmente bifásica, de una emulsión obtenida mediante dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac), o de una emulsión triple (Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac) o de una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos habituales. De acuerdo con esta invención, se prefiere utilizar una composición en forma de una emulsión de aceite en agua.

Esta composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o de color, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma. La composición puede aplicarse eventualmente en forma de aerosol. La composición también puede presentarse en forma sólida, en particular en forma de barra. La composición puede utilizarse como producto para el cuidado y/o como producto de maquillaje para la piel.

De forma conocida, la composición utilizada de acuerdo con la invención también puede contener los adyuvantes habituales en el ámbito cosmético, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, filtros, pigmentos, absorbentes de olor y materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas convencionalmente en el ámbito en cuestión, y por ejemplo del 0,01 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, de acuerdo con su naturaleza, pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa o en las vesículas lipídicas. En todo caso, estos adyuvantes, así como sus proporciones, se seleccionarán de manera que no perjudiquen a las propiedades buscadas de los derivados de ácido (dihidro)jasmónico de acuerdo con la invención.

5 Cuando la composición utilizada de acuerdo con la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar entre el 5 y el 80% en peso, y preferiblemente entre el 5 y el 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los utilizados convencionalmente en el ámbito cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que varía entre el 0,3 y el 30% en peso, y preferiblemente entre el 0,5 y el 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 Como aceites utilizables en la invención, pueden mencionarse aceites minerales (aceite de vaselina), aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de soja), aceites de origen animal (lanolina), aceites de síntesis (perhidroescualeno), aceites siliconados (ciclometicona) y aceites fluorados (perfluoropoliéteres). También pueden utilizarse como materias grasas alcoholes grasos (alcohol cetílico), ácidos grasos, ceras (cera de carnauba, ozoquerita).

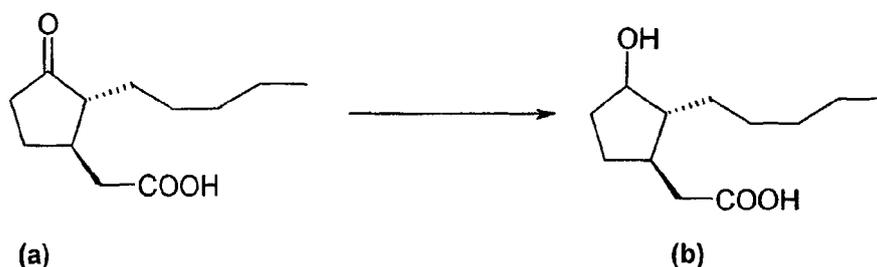
15 Como emulsionantes y coemulsionantes utilizables en la invención, pueden mencionarse, por ejemplo, ésteres de ácido graso y de polietilenglicol tales como estearato de PEG-100, y ésteres de ácido graso y de glicerina tales como estearato de glicerina.

20 Como gelificantes hidrófilos, pueden mencionarse en particular polímeros carboxivinílicos (carbomer), copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, poliácridamidas, polisacáridos, gomas naturales y arcillas, y, como gelificantes lipófilos, pueden mencionarse arcillas modificadas como bentonas, palmitato de dextrina y sílice hidrófoba.

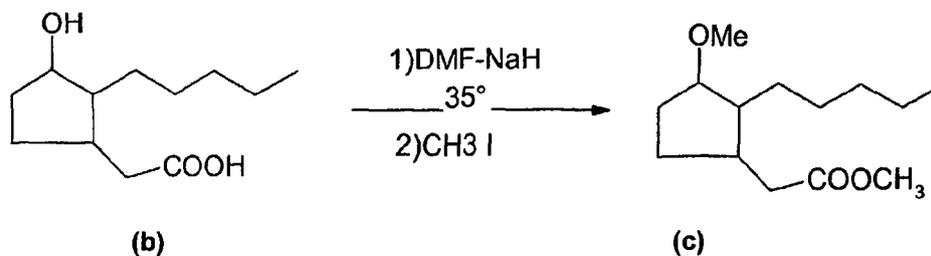
25 La invención se ilustrará a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitantes. En estos ejemplos, las cantidades se indican en porcentaje en peso.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación del ácido (1R,2R) 3-metoxi-2-[(2Z)-2-pentil]-ciclopentanoacético (+/-)

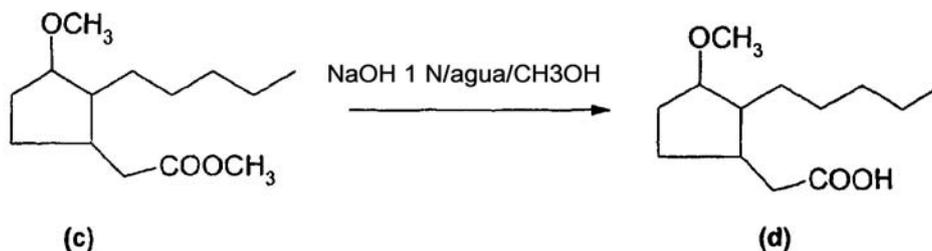


30 En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelve 1 g (4,8 mmoles) de ácido dihidrojasmonico (+/-) (a) en 15 ml de etanol absoluto. Se añaden 430 mg (11,4 mmoles) de borohidruro de sodio NaBH₄. La mezcla se agita durante 4 horas a 50°C. Una vez terminada la reacción, se añaden lentamente 5 ml de agua. El precipitado formado se filtra. El filtrado se acidifica con ácido clorhídrico hasta pH = 5 y a continuación se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel de filtro y a continuación se concentra. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol). El aceite obtenido se seca al vacío.



40 En un matraz, se disuelven 2,6 g de compuesto (b) en 35 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación 1,2 g de hidruro de sodio en suspensión al 60% en el aceite, se deja reaccionar durante una hora a 35°C, y después se añaden 1,8 ml de yoduro de metilo. Se deja reaccionar durante una noche a 35°C. Después de la concentración en rotavapor del medio de reacción, el residuo se recoge con agua y a continuación se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con agua, después se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación a

sequedad, se obtienen 3 g de aceite. Este producto (c) se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice), realizándose la elución mediante una mezcla de pentano/acetato de etilo.



- 5 En un matraz, se disuelven 0,4 mg de compuesto (c) en una mezcla de 3 ml de sosa 1 N y de 3 ml de metanol. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el metanol se evapora. El resto de la fase acuosa diluida se lava con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajusta a 2 con una solución de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación se lava tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas recombinadas se lavan con agua, y después se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación a sequedad, se obtienen 0,25 g de aceite. El rendimiento es del 65%. Los espectros de RMN y de masa son conformes a la estructura esperada para el producto (d).

Ejemplo 2: Demostración de las propiedades descamantes

- 15 Se estudió el poder queratolítico del compuesto preparado en el Ejemplo 1 anterior. Este ensayo consistía en un recuento de los corneocitos liberados después de la incubación de lotes de estrato córneo, aislado mediante tripsina/calor a partir de plástias quirúrgicas, en presencia del compuesto ensayado.

20 Se recortaron discos de estrato córneo de 4 mm de diámetro con el sacabocados y se dispusieron en el fondo de una placa de 96 pocillos. Se utilizaron dos muestras diferentes de estrato córneo.

Se preparó una solución al 1% en peso de compuesto del ejemplo 1 en un tampón PBS suplementado al 0,1% con Triton X100. El pH de la solución se reajustó a 7,4.

- 25 Se añadieron a cada pocillo 50 microlitros de solución a ensayar o de solución de control (tampón PBS suplementado al 0,1% con Triton X100). El experimento se repitió tres veces. Se deja incubar a 37°C con agitación durante 24 horas.

30 A continuación se extrajeron 10 microlitros de solución, que se depositaron sobre células de Malassez. Los corneocitos liberados se contaron al microscopio.

Se obtuvieron los siguientes resultados, que expresan la media en los tres ensayos del número corneocitos liberados por microlitro. Los fragmentos de corneocitos no se compatibilizaron.

	Media (3 ensayos por muestra)	
	Muestra nº 1	Muestra nº 2
Compuesto 1	17±6	16±6
Control	6±1	6±2

- 35 El número de corneocitos liberados después de la incubación del estrato córneo aislado con el compuesto de acuerdo con la invención es muy superior al número liberado en presencia de tampón en solitario.

Ejemplo 3: Composición cosmética

- 40 Esta composición es preparada de manera convencional por el especialista en la técnica. Las cantidades se indican en porcentajes en peso.

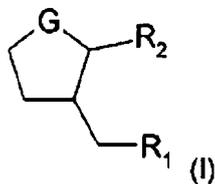
Compuesto del Ejemplo 1	0,001%
Metilparabeno	0,1%
Propilparabeno	0,1%
Lanolina	5%
Aceite de vaselina	4%
Aceite de sésamo	4%
Alcohol cetílico	5%

ES 2 360 393 T3

Monoestearato de glicerol	2%
Trietanolamina	1%
Propilenglicol	5%
Carbomer 940	0,1%
Agua	csp 100%

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética como agente descamante de un derivado de ácido (dihidro)jasmónico seleccionado entre los compuestos de fórmula (I):



5 en la que:

10 G designa un grupo CH-ORa en el que Ra designa un radical hidrocarbonado de C₁-C₆, lineal o ramificado, R₁ es un radical -COOR, en el que R designa un átomo de hidrógeno; y R₂ es un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado no sustituido, que comprende 5 átomos de carbono, saturado o insaturado,

y sus estereoisómeros y sales.

15 2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el compuesto de fórmula (I) es tal que G designa un grupo -CH-OCH₃; R₁ es un radical -COOH, y R₂ es un radical n-pentilo.

20 3. Procedimiento cosmético para atenuar las irregularidades visibles o táctiles de la superficie de la piel, en particular para atenuar arrugas y finas líneas de expresión y/o manchas cutáneas y/o alisar la piel, que comprende la aplicación tópica sobre la piel de una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado de ácido (dihidro)jasmónico de fórmula (I), tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, y glicerina.

25 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** la composición se aplicará sobre la piel de sujetos humanos que tengan una tasa de sebo a nivel de la frente superior a 100 µg/cm².