



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 248**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/06 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 8/99 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04707249 .1**

96 Fecha de presentación : **02.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1644087**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54

Título: **Procedimiento de demostración de la actividad drenante de un tratamiento cosmético y composición con actividad drenante.**

30

Prioridad: **09.04.2003 FR 03 04399**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.08.2011

73

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

72

Inventor/es: **Querleux, Bernard y**
Bazin, Roland

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 364 248 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

Procedimiento de demostración de la actividad drenante de un tratamiento cosmético y composición con actividad drenante.

5 La presente invención se refiere al campo de la cosmética y/o de la dermocosmética y en particular al de las composiciones que tienen una acción drenante, tales como algunos productos adelgazantes o destinados a facilitar la desaparición de la piel de naranja. La invención se interesa en el estudio de los efectos de estas composiciones cosméticas y/o dermocosméticas. Por "composición cosmética" se entiende, en el sentido de la presente invención,
10 una composición tal como la definida en la directiva 93/35/CEE del 14 de junio de 1993, que modifica la directiva 76/768/CEE. En la continuación de la descripción, se utilizará el término "composición cosmética" para designar al mismo tiempo unas composiciones cosméticas y/o dermocosméticas.

15 Se conocen numerosas composiciones cosméticas que reivindican una acción adelgazante, que actúan limitando la lipogénesis o favoreciendo la lipólisis.

Puede resultar bastante difícil demostrar los efectos inducidos por la aplicación de una composición que reivindica una acción drenante, en particular adelgazante, y en particular cuantificarlos.

20 Puede resultar asimismo difícil demostrar unos efectos cuantificables en un periodo de tiempo relativamente corto.

La invención prevé proponer un procedimiento que permite demostrar la actividad drenante de un tratamiento cosmético que comprende la utilización de una composición cosmética.

25 En el sentido de la presente invención, por "actividad drenante" se designa una acción de reducción de la retención de agua en la epidermis y/o la dermis superficial.

30 La invención tiene así por objeto, según un primer aspecto, un procedimiento para demostrar la actividad drenante de un tratamiento cosmético que comprende la aplicación tópica de una composición adelgazante o destinada a facilitar la desaparición de la piel de naranja y que comprende un agente activo lipolítico, comprendiendo este procedimiento:

- adquirir antes del tratamiento por lo menos un primer dato representativo del contenido en agua en la dermis superficial y/o en la epidermis, mediante una técnica de formación de imágenes IRM de alta resolución espacial,
35
- tratar por lo menos una parte del cuerpo con la composición, por vía tópica,
- adquirir después del tratamiento por lo menos un segundo dato representativo del contenido en agua en la dermis superficial y/o la epidermis, mediante dicha técnica de formación de imágenes IRM,
40
- demostrar una actividad drenante eventual mediante la comparación del primer y del segundo dato.

45 Por "técnica de formación de imágenes IRM de alta resolución espacial" se designa una técnica de formación de imágenes IRM, en particular del protón, que presenta una resolución espacial suficiente para distinguir en la imagen IRM obtenida la epidermis de la dermis superficial. Típicamente, una resolución espacial en profundidad suficiente es del orden de 50 μm o mejor, y preferentemente, 35 μm o mejor.

50 Por "dermis superficial" se designa la parte de la dermis que se extiende entre la epidermis y la dermis profunda en la que se pueden extender unas indentaciones del tejido adiposo. La dermis superficial se puede situar, por ejemplo, en ciertos individuos, a una profundidad comprendida entre 50 μm y 500 μm con respecto a la superficie de la piel.

55 El tratamiento anterior comprende la aplicación tópica de la composición, pudiendo esta última comprender por lo menos un agente activo que tiene una acción sobre la retención de agua en las capas superficiales de la piel. Por "capas superficiales de la piel" se designa la dermis superficial y la epidermis.

El tratamiento puede comprender además ventajosamente, llegado el caso, un masaje, en particular un masaje que permite actuar sobre la circulación linfática.

60 Para demostrar la actividad drenante, se puede comparar ventajosamente N(H) antes y después del tratamiento. N(H) designa la densidad relativa de protones y corresponde a la fracción de protones detectable mediante formación de imágenes por resonancia magnética.

65 El parámetro N(H) es bien conocido por el experto en la técnica del IRM y se define en particular en el artículo "Characterization of the skin in vivo by high resolution magnetic resonance imaging: water behaviour and age-related effects", S. Richard *et al.*, The Journal of Investigative Dermatology, vol. 100 nº 5 mayo de 1993.

Sin embargo, otros parámetros son representativos del contenido en agua. Así, es el caso en particular de los parámetros T1 y T2 que son descriptivos de las interacciones entre los protones, en particular los del agua, y su entorno. Muy particularmente un aumento del contenido en agua se asocia frecuentemente a un aumento del T1, tal como se muestra por ejemplo en el artículo "In vivo brain water determination by T1 measurements: effect of total water content, hydration fraction, and field strength", PP Fatouros *et al.*, Magnetic Resonance in Medicine 17: 402-413, 1991.

Estos parámetros T1 y/o T2 pueden ser utilizados independientemente del N(H) o como complemento del N(H).

El tratamiento comprende la aplicación tópica cutánea de una composición que comprende un agente activo lipolítico, en particular uno de los identificados a continuación.

El procedimiento anterior puede permitir demostrar una actividad drenante inesperada relacionada con la utilización de algunos agentes activos, cuya acción sobre el contenido en agua de las capas superficiales de la piel no se puede anticipar *a priori*.

La composición contiene en un medio cosméticamente aceptable por lo menos un agente activo lipolítico, siendo dicho agente activo tal que cuando está presente en una cantidad suficiente en la composición, esta última permite en particular provocar una disminución de N(H) de por lo menos 2,5% en la dermis superficial y/o la epidermis y/o de por lo menos 2% para el T1, y/o de por lo menos 1,5% para el T2 en la epidermis. La disminución de N(H) puede ser en particular de por lo menos 4% en la dermis superficial y/o la epidermis, mejor de por lo menos 9% en la dermis superficial. La concentración óptima podrá ser determinada experimentalmente, en particular mediante unas mediciones sucesivas de T1 y/o de T2 y/o N(H).

La actividad drenante se podrá deber esencialmente a un solo agente activo o como variante a varios agentes activos, cuya concentración individual podrá ser más baja.

Por "cosméticamente aceptable" se designa una composición compatible por lo menos con la piel.

Ventajosamente, el poder drenante de la composición es suficientemente elevado para que la disminución de N(H), y/o T1, y/o T2 definida anteriormente se pueda observar durante un tiempo de tratamiento relativamente corto, por ejemplo igual a cuatro semanas, con por ejemplo unas aplicaciones diarias por la mañana o por la noche.

La composición puede comprender por lo menos un agente activo seleccionado de entre la cafeína y sus derivados, el citrato de cafeína, la teofilina y sus derivados, la teobromina, la acefilina, la aminofilina, la cloroetilteofilina, la diniprofilina, la diniprofilina, la etamifilina y sus derivados, la etofilina, la proxifilina, la efedrina y sus derivados, las asociaciones de cafeína y de silanol, los compuestos de origen natural que contienen unas bases xánticas tales como los extractos de té, de café, de guaraná, de mate, de cola (*Cola Nitida*); los extractos vegetales de *Garcinia Cambogia*, los extractos de *Bupleurum chinensis*, los extractos de hiedra (*Hedera Helix*), de árnica (*Arnica Montana* L), de romero (*Rosmarinus officinalis* L), de caléndula (*Calendula officinales*), de salvia (*Salvia officinalis* L), de ginseng (*Panax ginseng*), de corazoncillo (*Hypericum Perforatum*), de rusco (*Ruscus aculeatus* L), de ulmaria (*Filipendula ulmaria* L), de ortosifón (*Orthosiphon Stamincus Benth*), de abedul (*Betula alba*), de cecropia y de arganero, los extractos de ginkgo biloba, los extractos de cola de caballo, los extractos de escina, los complejos de fosfolípido y de proantocianidinas de corteza de castaño de India, los extractos de cangzhu, los extractos de *chrysanthemum indicium*, las sapogeninas tales como la diosgenina o la hecogenina, sus derivados y los extractos naturales que los contienen, en particular el *Wild Yam*, los extractos de plantas del género *Armeniacea*, *Atractylodis Platicodon*, *Sinom-menum*, *Pharbitidis*, *Flemingia*, los extractos de *Coleus* tales como *C. Forskohlii*, *C. blumei*, *C. esquirolii*, *C. scutellarioides*, *C. xanthantus* y *C. Barbatus*, los extractos de marrubio, los extractos de *Guioa*, de *Davallia*, de *Terminalia*, de *Barringtonia*, de *Trema*, de *Antirobia*, los extractos de algas o de fitoplancton tales como el rodisterol o el extracto de *Laminaria Digitata*, la alga esqueletoema y las diatomeas.

La composición puede comprender en particular por lo menos un extracto de dioscorea rica en diosgenina, que procede por ejemplo de raíces de ñame salvaje. Este extracto o cualquier otro agente activo que tiene una actividad drenante puede estar, por ejemplo, presente en la composición conjuntamente con por lo menos un glicérido de ácido graso o de mezcla de ácidos grasos de C₆ a C₂₂, eventualmente polioxietilenado y/o polioxipropilenado.

Se podrá seleccionar por ejemplo un extracto de raíces de *Dioscorea opposita* en disolución en una mezcla de un derivado de polietilenglicol (6OE) y de mono-, di- y tri-glicérido de ácidos caprílico y cáprico/conservantes/glicerina (relación ponderal 1/93, 8/0, 2/5), comercializado con la denominación "dioschol" por la compañía SEDERMA, en particular en una concentración superior o igual a 5%, mejor 8%, con relación al peso total de la composición.

La invención se pondrá más claramente de manifiesto a partir de la lectura de la descripción detallada siguiente, y del examen del dibujo adjunto, en el que:

- la figura 1 ilustra de manera esquemática la adquisición de una imagen IRM en un individuo,

- la figura 2 representa un ejemplo de imagen IRM,
- la figura 3 representa un ejemplo de evolución de la señal IRM en una región de interés en el seno de una capa cutánea en función del tiempo de repetición T_r de la secuencia, permitiendo el cálculo por aproximación exponencial del T_1 ,
- la figura 4 representa un ejemplo de evolución de la señal IRM en una región de interés en el seno de una capa cutánea en función del tiempo de eco T_e de la secuencia, permitiendo el cálculo por aproximación exponencial del T_2 , y
- las figuras 5 a 7 ilustran un ejemplo de técnica de aplicación de la composición.

Para demostrar la actividad drenante de una composición cosmética aplicada sobre la piel, se puede proceder a la adquisición de imágenes IRM según el protocolo de medición siguiente.

Protocolo de medición

El aparato de formación de imágenes por resonancia magnética del protón utilizado es por ejemplo el de referencia SIGNA 1,5 Tesla, comercializado por la compañía General Electric.

El individuo objeto del ensayo se acuesta en el aparato tal como se ilustra en la figura 1. En esta última G_x , G_y y G_z designan, de manera convencional, la intensidad de gradiente en las tres direcciones.

El aparato puede, si no dispone originalmente de la resolución espacial suficiente en el sentido de la profundidad, por ejemplo $35 \mu\text{m}$ o mejor, estar equipado con un módulo de formación de imágenes de la piel tal como el descrito en la solicitud de patente francesa FR 2 612 641, estando este módulo destinado a mejorar la resolución espacial de las imágenes IRM. Un ejemplo de utilización de dicho módulo se describe en el artículo "In vivo proton relaxation times analysis of the skin layers by Magnetic Resonance Imaging", S. Richard *et al.*, The Journal of Investigative Dermatology, vol. 97, nº 1 julio de 1991, 120-125.

Un pequeño tubo de material no magnético lleno de agua desmineralizada, se dispone en la proximidad de la región estudiada, de manera que aparezca en la imagen IRM y que sirva de referencia, tal como se puede observar en la figura 2.

Para cada imagen, se pueden efectuar diferentes mediciones en unas regiones de interés diferentes. Por "región de interés o por abreviatura Roi" se designa una zona de la imagen en la que se efectúa una medición de la intensidad media de la señal.

Referencia

La región de interés está delimitada por un sólo rectángulo, tal como se puede apreciar en la figura 2.

Epidermis

La región de interés está delimitada por tres rectángulos dispuestos sustancialmente uno detrás de otro, tal como se ilustra en la figura 2, en el espesor de la epidermis.

Dermis superficial

La región de interés está delimitada por tres rectángulos dispuestos sustancialmente uno detrás de otro, entre la epidermis y la dermis profunda, en la que se extienden las indentaciones del tejido adiposo.

Cálculo de los tiempos de relajación T_1 y T_2

Para cada región de interés, se adquieren cinco imágenes haciendo variar el tiempo de repetición T_r , siendo T_r respectivamente igual a 3.000, 1.500, 1.000, 700 y 400 ms. Un ejemplo de curva obtenida se ha representado en la figura 3. Se calcula el valor del tiempo de relajación T_1 que describe mejor la variación exponencial observada, de manera conocida.

Se adquieren asimismo cuatro imágenes para medir el tiempo de relajación T_2 , haciendo variar el tiempo de eco T_e , siendo éste por ejemplo igual sucesivamente a 10, 15, 25 y 35 ms. Un ejemplo de curva obtenida se ha representado en la figura 4. Se calcula el valor del tiempo de relajación T_2 que describe mejor la variación exponencial observada, de manera conocida.

Después, se calcula para cada región de interés (epidermis o dermis superficial), la densidad de protones Rho y relativa $N(H)$ a partir de las fórmulas siguientes:

$$Rho = \frac{S_{(Te=10\ ms, Tr= 3000\ ms)}}{\exp(-\frac{10}{T_2}) * (1 - \exp(-\frac{3000}{T_1}))}$$

$$N(H) = \frac{Rho_{Región\ de\ interés}}{Rho_{Referencia}}$$

5 En la fórmula anterior, S designa la intensidad media de la señal en la región de interés en cuestión, para la imagen adquirida siendo $T_e = 10\ ms$ y $T_r = 3.000\ ms$.

10 La densidad de protones *Rho* puede ser considerada como representativa del contenido en agua pero depende todavía de un factor relacionado con las condiciones de adquisición, mientras que N(H) ya depende sólo del contenido en agua en el tejido estudiado. La normalización permite una comparación entre los individuos o para cada individuo a unos tiempos diferentes.

15 Así, una disminución de N(H) puede permitir demostrar una disminución del contenido en agua en las capas superficiales de la piel, y por lo tanto un efecto drenante.

Asimismo, una disminución del T1 o del T2 puede permitir demostrar una disminución del contenido en agua en las capas superficiales de la piel, y por lo tanto un efecto drenante.

20 Ensayos

Se ha medido T1 y T2 y se ha calculado N(H) según el protocolo de medición anterior en la dermis superficial y la epidermis en 20 voluntarios femeninos de 19 a 45 años de edad, que presentan una sobrecarga grasosa localizada antiestética, tal como celulitis a nivel de los muslos, visible a simple vista, así como un índice de QUETELET comprendido entre 20 y 27. El índice de QUETELET es la relación P/T^2 , en la que P es el peso en kg y T el tamaño expresado en m.

30 La composición cuyos efectos se busca evaluar se aplica de manera diaria, por la mañana o por la noche, durante un mes, en las caderas y en las piernas, desde lo alto del muslo hasta las rodillas, según un gesto de aplicación predefinido, durante más o menos tres minutos, ilustrado en las figuras 5 a 7.

El individuo empieza por sobreelevar el pie dejándolo sobre un objeto tal como por ejemplo una silla o una bañera, de manera que adopta una posición cómoda, tal como se ilustra en la figura 5.

35 A continuación, el individuo aplica sus manos a cada lado de su rodilla y coloca sus pulgares en la parte delantera del muslo, tal como se ilustra en la figura 6.

El individuo puede entonces subir las manos y alisar su muslo con un movimiento rápido y apoyado, siendo una de sus manos desplazada hasta la parte alta de la nalga, tal como se ilustra en la figura 7.

40 Por último, las manos se desplazan alternativamente en la parte delantera y la parte trasera del muslo hasta la penetración completa de la composición.

45 Una adquisición de los parámetros T1, T2 y N(H) para la epidermis y la dermis superficial se efectúa inicialmente, antes de cualquier aplicación, y después de cuatro semanas de seguimiento del tratamiento.

La composición aplicada durante unos ensayos presenta una formulación (% en peso con relación al peso total de la composición) similar a la proporcionada a continuación.

Fase acuosa	
Agua	Cs 100
Cafeína	3
Extractos vegetales	0,2
Ácido salicílico	0,72
Sulfato de Mg	0,7
Citrato trisódico	2
Glicerina	8

50

(Continuación)

Butilenglicol	5
Dioscol(1)	3
Agua termal	5
Etanol	20
Conservantes	0,5
Colorantes	0,0001
Neutralizante	0,72
Fase oleosa	
Ciclopentasiloxano	9
Isoparafina	2
Ciclohexasiloxano	5
Perfume	0,3
DC2-5225C(2)	8

(1) Dioscol: Extracto de raíces de *Dioscorea opposita* (ñame salvaje) en una mezcla de un derivado de polietilenglicol (60E) y de mono-, di-, y tri-glicérido de ácidos caprílico y cáprico (conservantes/glicerina/relación ponderal 1/93,8/0,2/5) comercializado por la compañía SEDERMA.

(2) DC2-5225C: Mezcla de polidimetilsiloxano oxietilenado oxipropilenado (18OE/18OP), de ciclopentasiloxano y de agua (relación ponderal 10/88/2) comercializado por la compañía DOW CORNING.

5 Las fases acuosa y oleosa se preparan separadamente en frío, y después la fase acuosa se dispersa a continuación bajo agitación vigorosa en la fase oleosa.

10 El significado de los resultados se determina para T1 y N(H) mediante un ensayo de Student emparejado. Para T2, el significado de los resultados se determina mediante análisis covarianza con efectos mixtos con el factor tiempo como factor fijo (factor experimental), la medición del T2 en la referencia al mismo tiempo como covariable y el factor control como factor aleatorio.

Se ha constatado durante los ensayos que no había ninguna variación significativa de los valores T1, T2 y N(H) de la referencia entre el principio y el final del tratamiento.

15 Epidermis

	Principio	Final	Evolución principio/final
T1 (ms)	735 +/- 82	711 +/- 85	p=0,05 ~ -3,3 %
T2 (ms)	22,1 +/- 1,2	21,8 +/- 1,1	p=0,004 ~ -1,5%
N(H) (u.a)*	0,66 +/- 0,03	0,63 +/- 0,03	p=0,003 ~ -4,5%

*u.a.: unidad arbitraria

Dermis superficial

	Principio	Final	Evolución principio/final
T1 (ms)	691 +/- 44	677 +/- 46	p=0,03 ~ -2,0%
T2 (ms)	12,8 +/- 0,8	12,7 +/- 0,8	No significativo ~ -0,8%
N(H)	0,42 +/- 0,05	0,38 +/- 0,04	P<0,0001 ~ -9,5%

p designa el riesgo de error y se fija frecuentemente a 5%, es decir p<0,05

20 Se constata una disminución estadísticamente significativa del contenido en agua en las capas superficiales de la piel. Esta disminución es representativa de una actividad drenante.

25 El protocolo de medición anterior permite cuantificar la actividad drenante de una composición en términos de variación, en particular de N(H), de T1 o de T2. Se puede así demostrar una actividad inesperada en las capas superficiales de la piel de una composición cosmética que comprende un agente activo lipófilico.

30 La invención no está limitada a una composición que comprende un agente activo particular y se refiere a cualquier composición cosmética que comprende por lo menos un agente lipófilico que tiene una actividad drenante que se puede traducir por una disminución relativamente elevada de N(H) y/o T1 y/o T2.

35 La composición podrá comprender por lo menos un agente activo que tiene o bien una acción sobre la fosfodiesterasa, inhibiéndola, sobre unos receptores a inhibir tales como los β -2 bloqueantes, los NPY-bloqueantes (en particular los descritos en la patente EP 838 217), o bien sobre la síntesis de los receptores a los LDL o VLDL, o bien que estimulan los receptores β y las proteínas G, que conducen a la activación de la adenilciclasa.

La composición podrá comprender asimismo un péptido, en particular un péptido derivado de la hormona paratiroidea tal como el descrito en los documentos FR 2 788 058, FR 2 781 231, o un péptido descrito en el documento FR 2 786 693, incluso cualquier otro péptido que tiene unas propiedades lipolíticas.

5 La composición podrá comprender asimismo una protamina y sus derivados, por ejemplo una protamina tal como la descrita en el documento FR 2 758 724.

10 Evidentemente, la composición podrá comprender además, por lo menos un agente activo que reivindica un efecto drenante, presente en una cantidad comprendida por ejemplo entre 0,001 y 20% y preferentemente entre 0,1 y 10% en peso con relación al peso total de la composición, otros compuestos y en particular los adyuvantes habituales en el campo cosmético y/o dermatológico, tales como los conservantes, los antioxidantes, los agentes complejantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros UV, los bactericidas, los absorbentes de olor, las materias colorantes y las vesículas lipídicas, no siendo esta lista limitativa.

15 La composición podrá ser acondicionada en un acondicionamiento de material termoplástico o no, tal como por ejemplo un bote, un frasco o un tubo, en una cantidad comprendida por ejemplo entre 5 ml y 250 ml.

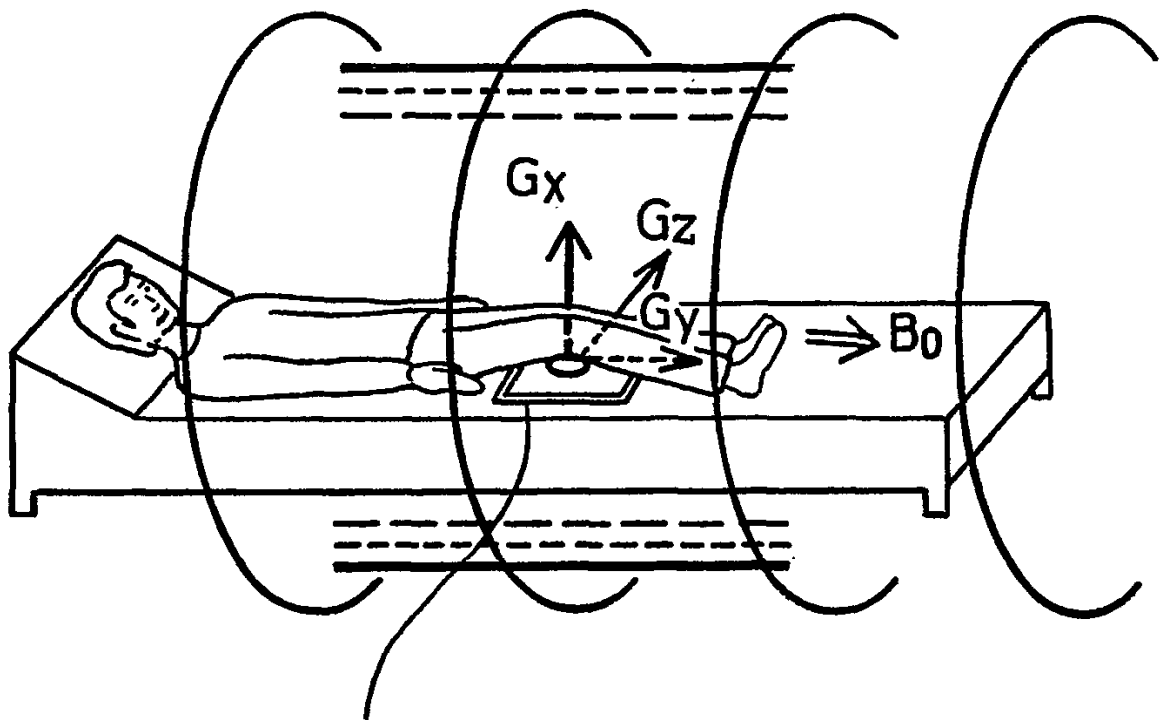
20 Llegado el caso, la composición podrá ser acondicionada en un dispositivo que permite ejercer una acción de masaje de la piel durante la aplicación.

La composición podrá ser acondicionada con unas instrucciones que se refieren a un masaje a efectuar durante la aplicación, figurando estas instrucciones por ejemplo en el propio embalaje o en un elemento distinto, por ejemplo un folleto o un soporte informático.

25 En toda la descripción, incluyendo las reivindicaciones, la expresión "que comprende un" debe ser comprendida como sinónimo de "que comprende por lo menos un", salvo que se especifique lo contrario.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para demostrar la actividad drenante de un tratamiento cosmético que comprende la aplicación tópica de una composición adelgazante o destinada a facilitar la desaparición de la piel de naranja y que comprende un agente activo lipólfico, comprendiendo este procedimiento:
- adquirir antes del tratamiento por lo menos un primer dato representativo del contenido en agua en la dermis superficial y/o en la epidermis, mediante una técnica de formación de imágenes IRM de alta resolución espacial,
 - 10 - tratar por lo menos una parte del cuerpo con la composición, por vía tópica,
 - adquirir después del tratamiento por lo menos un segundo dato representativo del contenido en agua en la dermis superficial y/o la epidermis, mediante dicha técnica de formación de imágenes IRM,
 - 15 - demostrar una actividad drenante eventual mediante la comparación del primer y del segundo dato.
2. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se compara N(H) antes y después del tratamiento.
- 20 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque se compara el tiempo de relajación T1 antes y después del tratamiento.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se compara el tiempo de relajación T2 antes y después del tratamiento.



Módulo de formación de imagen de la piel

FIG.1

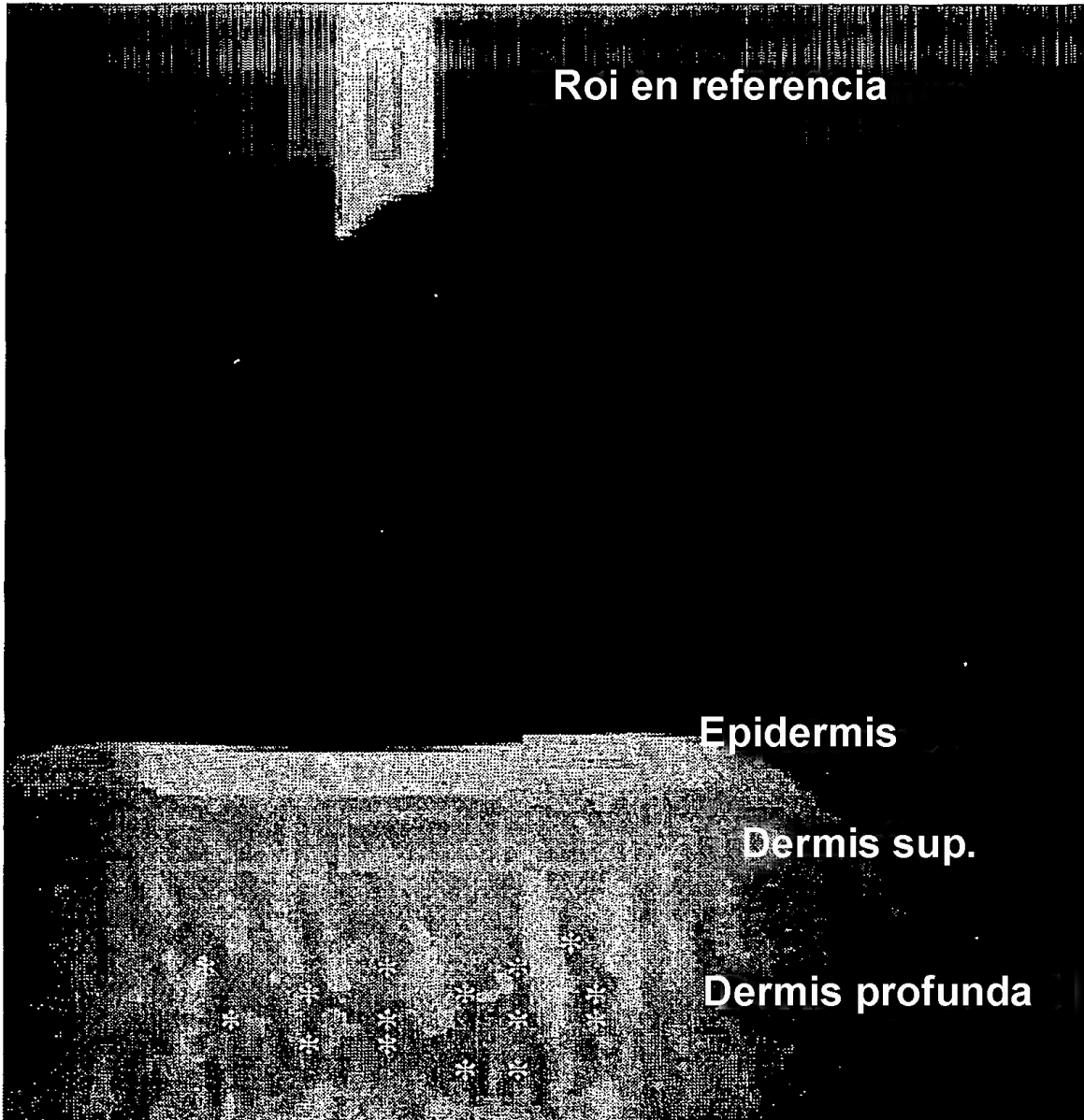


FIG. 2

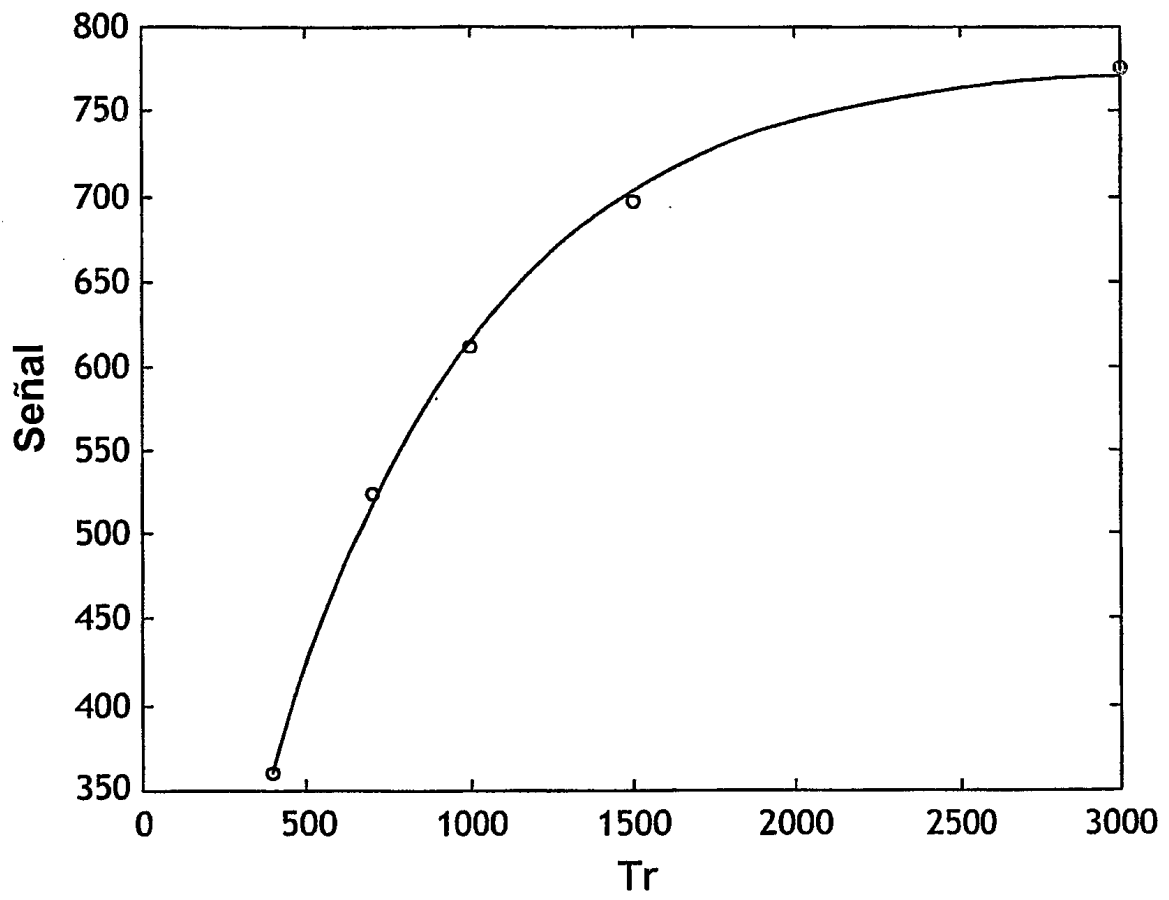


FIG.3

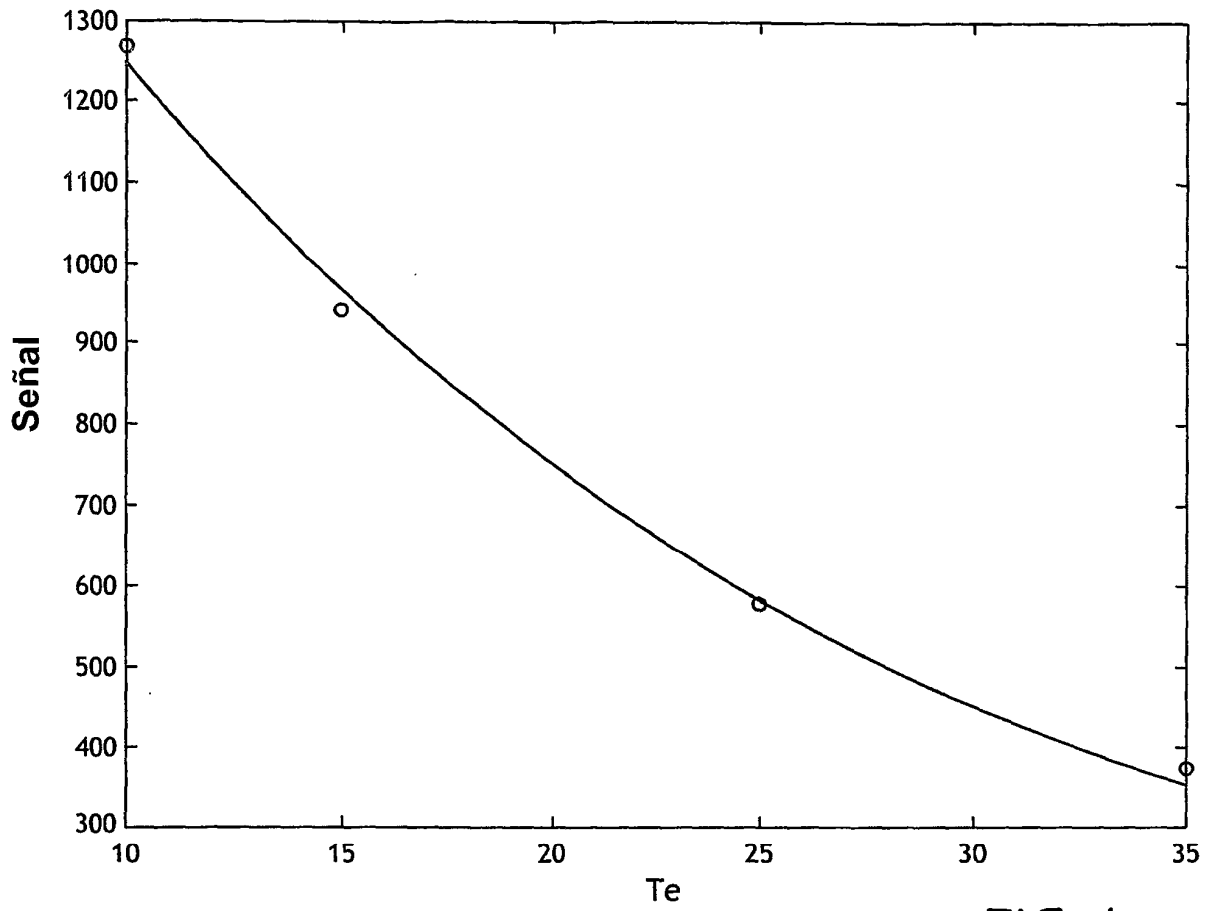


FIG.4

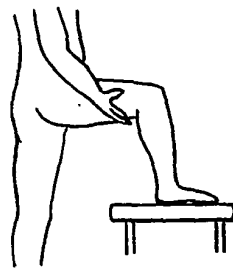


FIG.5

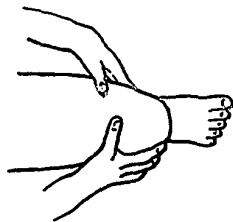


FIG.6

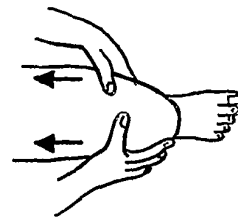


FIG.7