



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 168**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/86 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03763956 .4**

96 Fecha de presentación : **10.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1519709**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2005**

54

Título: **Nuevas aplicaciones cosméticas de polifenoles y de sus derivados.**

30

Prioridad: **10.07.2002 FR 02 08694**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.09.2011

73

Titular/es: **CAUDALIE**
9, Villa Aublet
75017 Paris, FR

72

Inventor/es: **Vercauteren, Joseph y**
Castagnino, Chantal

74

Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 365 168 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

Nuevas aplicaciones cosméticas de polifenoles y de sus derivados

5 **Campo técnico**

[0001] La invención tiene como propósito unas nuevas aplicaciones cosméticas de polifenoles y de sus derivados.

10 [0002] En estos últimos años diferentes estudios han tratado acerca de las propiedades anti-radicales libres de los polifenoles y acerca de sus aplicaciones en terapéutica y en cosmética. De forma más particular, estos estudios se han referido a los oligómeros procianidólicos extraídos de vegetales como la vid, el pino o el té verde, o incluso del resveratrol, y sus oligómeros extraídos, en particular, de la vid o incluso de poligonáceas.

15 [0003] En abril de 1998, Kang Bo-Seong y otros, referían los efectos inhibidores de la α -viniferina y del resveratrol sobre la actividad L-dopa oxidasa de la tirosinasa en el documento Medical Science Reseach, 26 (4), 235-237.

20 [0004] Ahora bien, de manera sorprendente, los inventores han comprobado que este efecto inhibitor era mayor con unos oligómeros y/o unos polímeros del resveratrol distintos de la α -viniferina, o incluso con unas mezclas de resveratrol y de oligómeros de resveratrol.

25 [0005] La invención se refiere, por lo tanto, al uso de ϵ -viniferina, de mezclas de oligómeros y/o de polímeros de resveratrol que comprenden ϵ -viniferina y que contienen, llegado el caso, resveratrol monómero, y sus derivados de tipo esteres y éteres en composiciones cosméticas, como agentes blanqueadores de la piel y/o agentes anti-manchas.

30 [0006] Por el término "polifenol" se entiende los polifenoles nativos, más en particular el resveratrol y sus mezclas con algunos oligómeros, como los que se obtienen, por ejemplo, mediante extracción a partir de escobajos o de sarmientos de vid. Este término también engloba a los polifenoles derivatizados de estos compuestos, en particular los esteres con ácidos grasos como los que se definen en la patente FR n° 97 08 964 del 15 de julio de 1997 y los éteres.

35 [0007] La invención se refiere más en particular al uso cosmético para el blanqueamiento de la piel y/o como anti-manchas, de composiciones que se caracterizan porque contienen una cantidad eficaz para obtener estos efectos de polifenoles seleccionados en el grupo que comprende la ϵ -viniferina, de mezclas de oligómeros y/o de polímeros de resveratrol, que contienen llegado el caso resveratrol, que comprenden ϵ -viniferina, y sus derivados de tipo esteres y éteres. Las mezclas ventajosas comprenden resveratrol monómero y ϵ -viniferina de acuerdo con las proporciones 10/90 a 90/10. Las mezclas anteriores pueden, por otra parte, comprender unos compuestos polifenólicos, en particular estilbénicos y/o flavonólicos, como los flavanoles.

40 [0008] La invención se refiere en particular al uso de las composiciones que contienen los derivados de tipo esteres y éteres que se han comentado en párrafos anteriores. Estos derivados permiten mejorar su biodisponibilidad.

45 [0009] Tal y como se ilustra en los ejemplos, los inventores han puesto de manifiesto un efecto de blanqueamiento de la piel y/o anti-manchas de los polifenoles y derivados que se han comentado en párrafos anteriores en unos ensayos de inhibición de la tirosinasa. Este efecto también se observa con la ϵ -viniferina sola.

50 [0010] Mientras que en el caso del resveratrol, la Cl_{50} es superior a $60\mu M$ en los ensayos de inhibición de tirosinasa, de forma inesperada, los compuestos y mezclas anteriores presentan unas Cl_{50} inferiores a $30\mu M$ en las condiciones experimentales que se muestran en los ejemplos.

[0011] En el uso de acuerdo con la invención, las composiciones cosméticas contienen entre un 0,1 y un 5 % de polifenoles con respecto al peso total de la composición y un excipiente aceptable en cosmetología.

55 [0012] Estas composiciones cosméticas se presentan en particular en forma de crema, pomada, emulsión, liposoma, gel, loción o spray.

[0013] Estas pueden contener otros principios activos.

60 [0014] Otras características y ventajas de la invención se describirán con más detalle a continuación con el fin de ilustrar la invención, sin carácter restrictivo. En estos ejemplos, se hace referencia a la figura única que representa el espectro de RMN de una mezcla de polímeros (bloque X) de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1: Estudio del efecto inhibitor de polifenoles frente a la tirosinasa.

65

A/ Polifenoles sometidos a ensayo

[0015] Se muestran los resultados que se han obtenido con los siguientes bloques I a X:

- 5 - Bloque I: extracto polifenólico total que se obtiene mediante extracción a partir de sarmientos de vid (extracto "ORO").
- Bloque II (comparativo): resveratrol (pureza de al menos un 95 %).
- Bloque III: resveratrol / ϵ -viniferina (75/25).
- 10 - Bloque IV: resveratrol / ϵ -viniferina (64/36).
- Bloque V: resveratrol / ϵ -viniferina (55/45).
- Bloque VI: resveratrol / ϵ -viniferina (50/50).
- Bloque VII: resveratrol / ϵ -viniferina (25/75).
- Bloque VIII: ϵ -viniferina (pureza de al menos un 95 %).
- 15 - Bloque IX (comparativo): otros dos dímeros (PM 454 g/mol) del resveratrol (51 \pm un 10 %)
- + trímero del resveratrol (PM 680 g/mol) (33 \pm un 10 %)
- + dímero hidratado del resveratrol (PM 470 g/mol) (9 \pm un 5 %)
- + flavanoles (290 g/mol) (6 \pm un 5 %).
- 20 - Bloque X (comparativo): polímeros polifenólicos.

[0016] Estos bloques se obtienen mediante fraccionamiento de extractos polifenólicos ("ORO") preparados a partir de sarmientos de vid, por ejemplo mediante cromatografía de partición centrífuga (CPC).

25 **[0017]** El sistema de disolventes utilizados es el siguiente: hexano / acetato de etilo / etanol / agua 4/5/3/3, en modo ascendente. Un seguimiento mediante cromatografía en capa fina permite agrupar las fracciones en 4 bloques (II, IV, VIII y IX). Los compuestos polares no eluidos, que se recuperan en el aclarado de la columna, constituyen el bloque X (espectro UV de este bloque: $\lambda_{\text{máx}}$ metanol 223 y 281 nm).

30 **[0018]** En una variante, las mezclas de oligómeros se pueden obtener a partir del extracto de ORO mediante cromatografía sobre un soporte sólido, como por ejemplo la sílice, el Sefadex® o el Fractogel®.

B/ Ensayo de inhibición de la tirosina

35 **[0019]** Mezcla A: la muestra que hay que probar con diferentes concentraciones (200 μ l), así como un "control" (tampón fosfato, pH 6,5) se incuban durante 30 minutos a 37 °C en presencia de tirosinasa (enzima EC 1.14.18.1, procedente de hongo; 200 μ l, 300 U/ml).

40 **[0020]** Mezcla B: 200 μ l de L-dopa (2,5 mM) se añaden a 400 μ l de tampón fosfato (pH 6,5).

[0021] Después de los 30 minutos de incubación, la *mezcla A* se añade a la *mezcla B* y la dopacroma producida se mide a 475 nm al cabo de un minuto y medio.

45 **[0022]** Los resultados que se obtienen se muestran en la siguiente tabla:

Bloque	CI ₅₀
I	16,0 + 1,0 μ M (n = 4)
II	61,4 + 3,2 μ M (n = 5)
III	5,5 + 1,2 μ M (n = 5)
IV	5,44 \pm 1,1 μ M (n = 10)
V	14,4 \pm 0,3 μ M (n = 3)
VI	7,4 \pm 0,7 μ M (n = 5)
VII	13,4 \pm 0,6 μ M (n = 4)
VIII	10,4 + 2,1 μ M (n = 8)
IX	14,6 + 2,2 μ M (n = 4)
X	7,9 + 0,9 μ M (n = 3)

[0023] Se constata que las fracciones o bloques de la invención presentan una CI₅₀ inferior a 17 μ M e incluso, en el caso de algunos, inferior a 5 μ M. Se observará con interés el efecto sinérgico que se obtiene cuando los oligómeros están mezclados, en particular con el resveratrol.

[0024] El dímero ε-viniferina solo presenta una Cl₅₀ inferior a 10 veces la del monómero.

Ejemplo 2: Composiciones cosméticas
Fórmula N° 1 (concentración en % p/p):

5	A/	Agua desionizada (Aqua)	CSP	100
		EDTA tetrasódico		0,10
		Glicerina		5,00
		Butileno glicol		4,00
10		Goma xantana		0,50
	B/	Estearato de glicerol		5,00
		Estearato PEG-100 (Arlacel 165: Uniqema)		7,50
15		Metoxicinamato de etilhexilo		5,00
		Salicilato de octilo		5,00
		Dióxido de titanio		8,00
		Triglicérido caprílico/cáprico		2,00
		Alcohol cetílico		0,50
20		Dimeticona		
	C/	Cetil fosfato de potasio		1,00
	D/	Bloque I o bloque III a VIII Agua desionizada (Aqua)		de 0,1 a 51,00
25	E/	Fenoxietanol & Metilparabeno & Etilparabeno & Propilparabeno & Butilparabeno (Phenova : Croda)		0,80
		Bisabolol		0,50
		Aromas		0,50

30 Preparación

[0026] Las mezclas A y B se preparan por separado, se calientan a 75 °C y se mezclan hasta su completa disolución. A continuación se añade:

- 35
- la mezcla B a la mezcla A, a 75 °C, a continuación
 - la mezcla C a la mezcla AB, a 75 °C, y
 - las mezclas D y E a la mezcla ABC a 30 °C.

40 **[0027]** La preparación que se obtiene se mezcla durante 20 minutos hasta que se obtiene una crema lisa y brillante.

[0028] Fórmula N° 2 (concentración en % p/p):

45	A/	Agua desionizada (Aqua)	CSP	100
		EDTA tetrasódico		0,10
		Glicerina		10,00
		Hidróxido de sodio		0,25
50	B/	Metoxicinamato de etilhexilo		7,50
		Salicilato de octilo		5,00
		Benzofenona-3		3,00
		Butil metoxidibenzoilmetano		3,00
		Triglicérido caprílico/cáprico		8,00
55		Alcohol estearílico		2,00
		Dimeticona		0,50
		Ácido esteárico		4,00
		Estearato de glicerol		3,00
60	C/	Cetil fosfato de potasio		1,00
	D/	Bloque I o bloque III a VIII Agua desionizada (Aqua)		de 0,1 a 51,00
65	E/	Fenoxietanol & Metilparabeno & Etilparabeno & Propilparabeno & Butilparabeno (Phenova : Croda)		0,80
		Bisabolol		0,50
		Aromas		0,50

Preparación

[0029] Se opera tal y como se ha descrito para la preparación de la fórmula 1.

5 **[0030]** Fórmula N° 3 (concentración en % p/p):

A/	Agua desionizada (Aqua) EDTA tetrasódico Butileno glicol	CSP	100 0,10 10,00
10	Goma xantana		0,20
B/	Bloque I o bloque III a VIII Agua desionizada (Aqua)		de 0,1 a 51,00
15	C/ Fenoxietanol & Metilparabeno & Etilparabeno & Propilparabeno & Butilparabeno (Phenova : Croda) Bisabolol Aromas		0,80 0,50 0,50
20	D/ Poliacrilamida & Isoparafina en C13-14 & Laureth-7 (Sepigel 305 : Seppic)		1,00

Preparación

[0031] Se mezcla la fase A y a continuación se añade:

- 25
- B dentro de A, a temperatura ambiente,
 - C dentro de AB, a temperatura ambiente, y
 - D dentro de ABC, a temperatura ambiente.

30 **[0032]** Se mezcla la preparación que se obtiene durante 20 minutos hasta que se obtiene un gel liso y brillante.

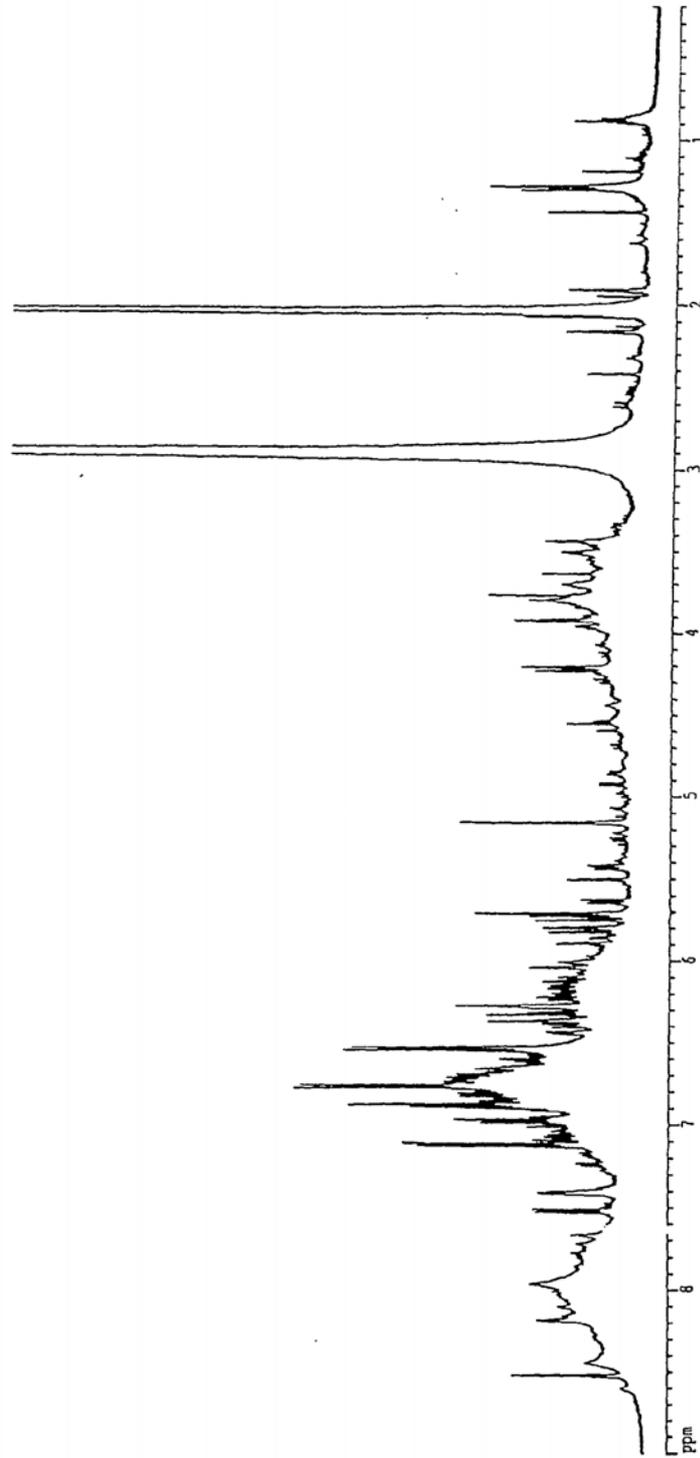
[0033] La invención proporciona de este modo unas composiciones cosméticas dotadas con un efecto de blanqueamiento de la piel y/o anti-manchas al menos equivalente al del ácido kójico, y que presentan una estabilidad mejorada.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de polifenol en cosmética para el blanqueamiento de la piel y/o como anti-manchas, **caracterizada por que** el polifenol es ϵ -viniferina, mezclas de oligómeros y/o de polímeros de resveratrol, que contienen, llegado el caso, resveratrol, que comprende ϵ -viniferina; y sus derivados de tipo esteres y éteres.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la ϵ -viniferina está mezclada con resveratrol monómero de acuerdo con una proporción de 90/10 a 10/90.
- 10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por que** dicha mezcla comprende, por otra parte, unos compuestos polifenólicos estilbénicos y/o flavonoídicos.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** los compuestos flavonoídicos son flavanoles.
- 15 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para preparar unas composiciones cosméticas que contienen entre un 0,1 y un 5 % de polifenoles con respecto al peso total de una composición cosmética en asociación con un excipiente aceptable en cosmetología.
- 20 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** dichas composiciones cosméticas se presentan en particular en forma de crema, pomada, emulsión, liposoma, gel, loción o espray.

FIGURA ÚNICA



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

10 • FR 9708964 [0006]

Documentos de patentes no citados en la descripción

15 • **Kang Bo-Seong et al.** rapportaient les effets inhibiteurs de l' α -viniférine et du resvératrol sur l'activité L-Dopa oxydase de la tyrosinase. Medical Science Reseach, Avril 1998, vol. 26 (4), 235-237 [0003]