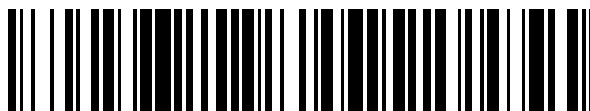


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 190**

51 Int. Cl.:
C07H 13/06 (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07110772 .6**
96 Fecha de presentación: **15.05.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1837341**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.09.2007**

54 Título: **DERIVADO DE LA GLUCOSA Y DE VITAMINA F, COMPOSICIONES QUE LO CONTIENEN Y USOS PARA MEJORAR EL ESTADO DEL PELO Y/O DEL CABELLO.**

30 Prioridad:
13.06.2002 FR 0207293
13.06.2002 FR 0207290

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2011

73 Titular/es:
L'OREAL
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR

72 Inventor/es:
Michelet, Jean-François;
Dalko, Maria;
Bernard, Bruno;
Semeria, Didier y
Philippe, Michel

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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).

ES 2 369 190 T3

DESCRIPCIÓN

Derivado de la glucosa y de vitamina F, composiciones que lo contienen y usos para mejorar el estado del pelo y/o del cabello

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo derivado O-acilado de la glucosa, a su uso en particular en cosmética o en farmacia, en concreto para luchar contra la caída del cabello, así como las composiciones en particular cosméticas o farmacéuticas que lo contienen. La invención también se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de la glucosa, dichos derivados estando O-acilados en su mayor parte en la posición 6 de la glucosa.

En el ser humano, el crecimiento de los cabellos y su renovación están determinados principalmente por la actividad de los folículos pilosos y de su entorno dermo-epidérmico. Su actividad es cíclica y consta esencialmente de tres fases, esto es, la fase anágena, la fase catágena y la fase telógena.

A la fase anágena activa o fase de crecimiento, que dura varios años y a lo largo de la cual los cabellos se hace más largos, le sucede una fase catágena muy corta y transitoria que dura algunas semanas, y a continuación una fase de reposo, denominada fase telógena, que dura algunos meses.

Al final del periodo de reposo, los cabellos se caen y vuelve a comenzar otro ciclo. La cabellera se renueva, por lo tanto, de manera permanente, y de los alrededor de 150.000 cabellos de los que consta una cabellera, en cada momento, alrededor de un 10 % de estos se encuentran en reposo y, por lo tanto, se sustituirán en unos meses.

En un número importante de casos, la caída precoz del cabello sucede en sujetos con una predisposición genética y afecta en particular a los hombres. Se trata de manera más particular de la alopecia androgenética o androgénica, o también andrógeno-genética.

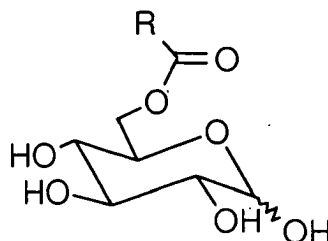
Esta alopecia se debe esencialmente a una alteración de la renovación capilar que implica, en un primer momento, la aceleración de la frecuencia de los ciclos en detrimento de la calidad de los cabellos y luego de su cantidad. Se produce un empobrecimiento progresivo de la cabellera por la regresión de los cabellos denominados "terminales" al estadio de vello. Algunas zonas se ven especialmente afectadas; en particular en el hombre los lóbulos temporales o frontales, así como la parte superior del occipital, mientras que en las mujeres se observa más bien una alopecia difusa en la coronilla.

Desde hace muchos años se investigan, en particular en la industria cosmética, sustancias que permitan suprimir o reducir el efecto de la alopecia, y en particular inducir o estimular el crecimiento de los cabellos y/o del pelo, e incluso reducir o retardar su caída.

Desde ese punto de vista, ya se han propuesto un gran número de compuestos activos muy diferentes, como por ejemplo el 2,4-diamino 6-piperidino pirimidina 3-óxido o "Minoxidil", así como sus numerosos derivados.

También se ha propuesto, en particular en el documento EP211610, unos oligosacáridos que contienen al menos una unidad disacárida constituida por un residuo de ácido urónico y por un residuo de hexosamina.

La solicitud WO-A-93/02657, por su parte, muestra que unos compuestos de tipo alquilpoliglicósidos y/o unos derivados O-acilados de la glucosa permiten inducir y estimular el crecimiento de los cabellos y reducir su caída de manera eficaz. Esta solicitud describe en particular el uso de derivados que responden a la fórmula:



en la que R es una cadena hidrocarbonada, lineal, saturada o insaturada, que contiene de 7 a 19 átomos de carbono, para combatir la caída de los cabellos o estimular su crecimiento, en particular en cosmética o en farmacia.

Este documento menciona, entre otros, el uso de derivados en los que el residuo acilo RCO- es un residuo octanoilo, decanoilo, dodecanoilo, miristoilo, hexadecanoilo, estearoilo, oleoilo, linoleoilo o linolenilo.

Los radicales que se citan y se ejemplifican de manera más particular son los radicales octanoilo y oteoilo.

Sin embargo, de una manera general, sería interesante y útil poder disponer de compuestos activos diferentes de los que ya se conocen, de preferencia potencialmente más activos y/o menos tóxicos, y que se puedan emplear en el campo de la cosmética.

Tras numerosas investigaciones, la solicitante acaba de demostrar que, de manera sorprendente e inesperada, un nuevo producto muy concreto, derivado O-acilo de la glucosa, presentaba unas propiedades notables que pueden justificar su uso para mejorar el estado del cabello, y en particular para reducir y/o frenar la caída de los cabellos y/o del pelo, y/o para inducir y/o estimular su crecimiento.

En particular, el producto de acuerdo con la invención presenta la ventaja de estar compuesto principalmente por derivados de ácidos grasos esenciales presentes de manera natural en el cuerpo humano.

Este producto también es más estable en el tiempo que los ácidos grasos libres que contiene.

Por último, se puede sintetizar de manera sencilla, a un nivel industrial y con un coste relativamente poco elevado.

Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, un producto O-acilado derivado de la glucosa que se puede obtener mediante esterificación, parcial o total, de la vitamina F con la glucosa.

Otro objeto de la invención es una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable al menos un producto como el que se acaba de definir.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento cosmético del cabello y/o del pelo, en el que se aplica sobre el cabello y/o el pelo una composición cosmética como la que se ha definido con anterioridad.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para el tratamiento cosmético del cabello, en el que se aplica sobre el cabello o el pelo, una composición cosmética que comprende una cantidad eficaz de producto tal y como se ha definido con anterioridad, que hay que dejar en contacto con el cabello y/o el pelo, y que eventualmente hay que aclarar.

Otro objeto de la invención es la utilización de un producto tal y como se ha definido con anterioridad, para la preparación de una composición, en particular farmacéutica, destinada a mejorar el estado del pelo y/o del cabello, y en particular destinada a reducir y/o frenar la caída de los cabellos y/o del pelo, y/o para inducir y/o estimular su crecimiento.

El experto en la materia sabe que la vitamina F, compuesto presente de manera natural en los cuerpos grasos y en particular en el aceite de lino, el aceite de girasol o el aceite de cártamo, está compuesto por una mezcla de ácidos grasos, principalmente en C12 a C20.

De este modo, se considera que la vitamina F se compone, de manera general (% en peso):

- de un 75 a un 80 % en peso de ácido linoleico; y
- de un 10 a un 15 % en peso de ácido oleico;
- de un 4 a un 8 % en peso de ácido palmítico;
- de un 0,5 a un 3 % en peso de ácido esteárico; y
- de un 0 a un 10 % en peso de uno o varios ácidos diferentes, seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y linoleico.

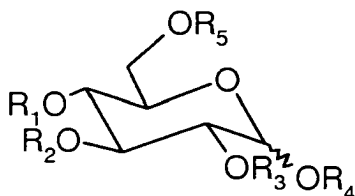
De esto se deriva que el producto de acuerdo con la invención, que se puede obtener mediante esterificación de la vitamina F, está él mismo compuesto, por lo tanto, por una mezcla de diferentes ésteres, derivados de la presencia de los diferentes ácidos, que se forman durante esta reacción.

Por otra parte, al presentar la glucosa cinco puntos que pueden reaccionar durante la reacción de esterificación, el producto de acuerdo con la invención comprende también, por lo tanto, una mezcla de ésteres formados en las diferentes posiciones de la glucosa.

Por último, el producto de acuerdo con la invención también comprende una mezcla de los monoésteres y diésteres que se pueden formar. Se entenderá, por lo tanto, por 'producto de acuerdo con la invención', en el resto de la presente descripción, la mezcla constituida por el conjunto de ésteres, mono o di, que se forman durante la reacción

de esterificación de la vitamina F y de la glucosa.

El producto de acuerdo con la invención comprende, por lo tanto, principalmente una mezcla de compuestos que se pueden representar mediante la fórmula (I) siguiente:



en la que R1, R2, R3, R4 y R5, de manera independiente los unos de los otros, representan el hidrógeno o un radical -CO-R con R representando una cadena hidrocarbonada lineal, saturada o insaturada, que comprende de 11 a 22 átomos de carbono, a condición de que al menos uno de los radicales R1 a R5 sean diferentes del hidrógeno.

La relación entre el número de funciones ésteres del producto esterificado y el número de funciones hidróxilas iniciales, o tasa de esterificación, para una molécula de glucosa, está comprendida de preferencia entre 0,2 y 1, en particular de 0,2 a 0,6 y en concreto de 0,21 a 0,4.

Por otra parte, la glucosa se esterifica de preferencia en la posición 1, en la posición 2, en la posición 3 y/o en la posición 6. De manera preferente, la glucosa se esterifica principalmente en la posición 1 y/o 6.

La relación entre el número de funciones ésteres en la posición 6 y el número total de funciones ésteres, para una molécula de glucosa, está de preferencia comprendida entre 0,55 y 1, en particular entre 0,70 y 0,98, y de manera preferente entre 0,90 y 0,97.

En particular, el producto de acuerdo con la invención puede comprender al menos un éster, en particular monoéster, de glucosa y de ácido linoleico; al menos un éster, en particular monoéster, de glucosa y de ácido oleico; al menos un éster, en particular monoéster, de glucosa y de ácido palmítico; y al menos un éster, en particular monoéster, de glucosa y de ácido esteárico.

Puede comprender, además, al menos un éster, en particular monoéster, de glucosa y uno o varios ésteres de glucosa y de ácido láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y/o linoleico.

También puede comprender, además, al menos un diéster de glucosa y de uno o varios ácidos seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico, linoleico, oleico, palmítico, esteárico y/o linoleico. De este modo, de preferencia, el producto de acuerdo con la invención comprende de manera general todas las posiciones combinadas:

- de un 40 a un 80 % en peso, de preferencia de un 60 a un 75 % en peso, de manera preferente de un 68 a un 72 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido linoleico;
- de un 10 a un 20 % en peso, de preferencia de un 12 a un 17 % en peso, de manera preferente de un 14 a un 15 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido oleico;
- de un 5 a un 20 % en peso, de preferencia de un 7 a un 15 % en peso, de manera preferente de un 9 a un 12 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido palmítico;
- de un 0,5 a un 7 % en peso, de preferencia de un 1 a un 5 % en peso, de manera preferente de un 2 a un 4 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido esteárico;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso de uno o varios monoésteres de glucosa y de ácido láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y/o linoleico;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso, de diésteres de glucosa y de uno o varios ácidos seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico, linoleico, oleico, palmítico, esteárico y/o linoleico.

En particular, el producto de acuerdo con la invención puede comprender:

- de un 40 a un 80 % en peso, de preferencia de un 60 a un 75 % en peso, de manera preferente de un 68 a un 72 % en peso, de éster de glucosa y de ácido linoleico, entre los que se encuentran principalmente el 6-

O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas, el 2-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas y/o el 3-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas;

- de un 10 a un 20 % en peso, de preferencia de un 12 a un 17 % en peso, de manera preferente de un 14 a un 15 % en peso, de éster de glucosa y de ácido oleico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas, el 3-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas;
- de un 5 a un 20 % en peso, de preferencia de un 7 a un 15 % en peso, de manera preferente de un 9 a un 12 % en peso, de éster de glucosa y de ácido palmítico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas, el 3-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas, el 1-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas;
- de un 0,5 a un 7 % en peso, de preferencia de un 1 a un 5 % en peso, de manera preferente de un 2 a un 4 % en peso, de éster de glucosa y de ácido esteárico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-octadecanoil-D-glucopiranosas, el 3-O-octadecanoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadecanoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-octadecanoil-D-glucopiranosas;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso de uno o varios ésteres de glucosa y de ácido láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y/o linoleico;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso, de diésteres de glucosa y de uno o varios ácidos seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico, linoleico, oleico, palmítico, esteárico y/o linoleico.

La reacción de esterificación se puede realizar en particular de acuerdo con todos los métodos conocidos. La síntesis se puede realizar en particular a partir del cloruro de ácido (cloruro de vitamina F) y de la D-glucosa, de acuerdo con el método que se describe por Reinfeld y otros en la publicación "Die Stärke", n.º 6, páginas 181-189, 1968.

En efecto, se han descrito y comparado varios métodos de esterificación de la D-glucosa con el ácido láurico en la revista "Die Stärke", n.º 6, páginas 181-189 en 1968 por E. REINEFELD.

Entre los agentes de acilación de la glucosa, se ha propuesto emplear cloruros de ácidos, imidazolidos de ácidos, anhídridos mixtos carboxílicos-carbónicos y anhídridos carboxílicos. En el caso de las reacciones de transesterificación, los agentes que se emplean son los ésteres metílicos o etílicos de los ácidos.

De esta publicación se extrae que el método que permite la obtención del rendimiento más alto es la acilación por medio del cloruro de ácido. Con el cloruro de lauroilo se obtiene, por ejemplo, una mezcla de monoéster y de diésteres, con un rendimiento del 49 %, del cual el 36 % corresponde al monoéster.

Este método se ha utilizado en particular en la patente EP0485251 para conducir a la 6-O-acilos glucosa con un rendimiento, por ejemplo, del 40 % con el cloruro de oleilo.

No obstante, no siempre resulta fácil disponer del cloruro de ácido adecuado. En ausencia de cloruro de ácido industrial, entonces es necesario utilizar otro método.

La acilación que emplea imidazolidos de ácido conduce a una mezcla de monoésteres y de diésteres, con un rendimiento total del 22 % y un rendimiento del 9 % para el monoéster solo, cuando se utiliza el imidazolido de ácido láurico.

La acilación de la glucosa por medio de la formación de anhídrido auténtico conduce a los compuestos deseados con un rendimiento total del 46 % para la mezcla de monoéster y diésteres, y de un 28 % para la obtención del monoéster.

No obstante, este procedimiento genera la formación de ácidos grasos libres que es necesario eliminar para conducir a unos productos finales relativamente puros.

Ahora bien, esta eliminación se puede mostrar a veces difícil, dada la naturaleza de las impurezas. Por otra parte, se busca de manera general evitar las etapas intermedias de purificación, que alargan inútilmente el procedimiento y que generan unos costes adicionales, lo que resulta incompatible con un procedimiento a nivel industrial.

Se ha comprobado que, sea cual sea el método considerado, el agente de acilación seleccionado y/o la proporción de cada uno de los reactivos, la acilación de la glucosa conducía siempre a la obtención de una mezcla en la que se ha podido identificar el D-glucopiranosas-6-éster, pero también el D-glucopiranosas-1,6-diéster y el D-glucopiranosas-2,6-diéster como productos de reacción coexistentes.

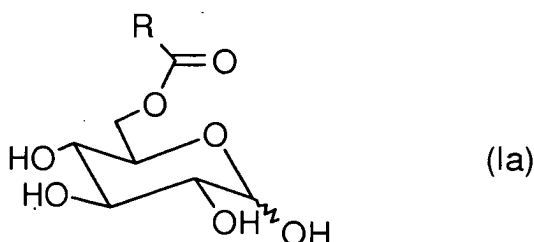
Sigue existiendo, por lo tanto, la necesidad de disponer de una nueva vía de síntesis de los derivados O-acilados de

la glucosa, que permita la obtención de estos compuestos de una manera rápida y cómoda, a nivel industrial, con un alto rendimiento de los productos deseados.

5 La presente invención también tiene como objetivo dar solución a los inconvenientes de la técnica anterior y proponer un procedimiento tal que permita la preparación de dichos derivados O-acilados de la glucosa con un rendimiento del orden del 70 % como mínimo. Por otra parte, se ha comprobado que este nuevo procedimiento también permite la obtención de manera selectiva de los ésteres de glucosa en su mayor parte en la posición 6.

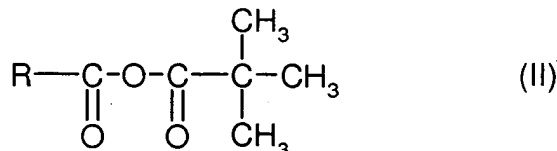
Además, este procedimiento permite el empleo de cloruros de ácido industriales.

10 La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto un procedimiento de preparación de derivados O-acilados en su mayor parte en la posición 6 de la glucosa con una fórmula (Ia):



15 en la que R es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende entre 7 y 21 átomos de carbono, que comprende unas etapas que consisten:

- en una primera etapa, en preparar un anhídrido mixto de fórmula (II):



20 mediante la reacción de un ácido carboxílico de fórmula R-COOH con un halogenuro de ácido trimetil acético de fórmula X-C(O)-C(CH₃)₃, con X representando de preferencia al cloro o al bromo; y

- en una segunda etapa, en hacer reaccionar dicho anhídrido mixto formado con la glucosa.

25 El procedimiento objeto de la presente invención permite preparar en particular unos derivados O-acilados de la glucosa en su mayor parte en la posición 6, solos o mezclados, que se pueden representar mediante la fórmula (Ia). El procedimiento de acuerdo con la invención permite en concreto preparar el producto O-acilado derivado de la glucosa que se puede obtener mediante esterificación, parcial o total, de la glucosa y de la vitamina F.

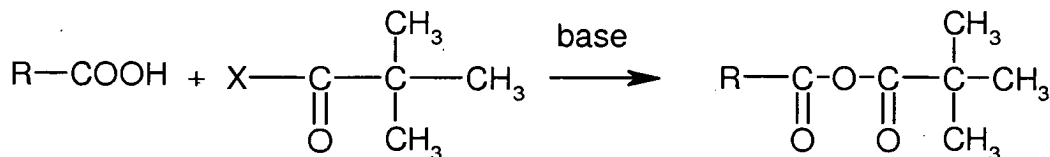
30 De preferencia, el radical R es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende entre 11 y 17 átomos de carbono.

El residuo acilo -COR puede ser en particular un residuo octanoilo, decanolilo, dodecanoilo, miristoilo, hexadecanoilo, estearoilo, palmitoleilo, oleoilo, linoleoilo o linolenoilo.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención consiste, por lo tanto, en una primera etapa, en preparar un anhídrido mixto de fórmula (II), mediante la reacción de un ácido carboxílico de fórmula R-COOH con un halogenuro de ácido trimetil acético de fórmula X-C(O)-C(CH₃)₃, con X representando de preferencia al cloro o al bromo.

40 Entre los ácidos carboxílicos que se pueden emplear, se pueden citar los ácidos octanoico, decanoico, dodecanoico, mirístico, hexadecanoico, esteárico, oleico, linoleico o linolénico, y sus mezclas.

El esquema reactivo es entonces el siguiente:



La reacción se puede realizar en un disolvente orgánico reactivo, como el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidona, la piridina, el tolueno y sus mezclas.

De preferencia, se puede realizar en atmósfera inerte, de nitrógeno por ejemplo.

Se puede emplear una base para activar el ácido carboxílico, o bien utilizar directamente el carboxilato correspondiente; esta base es, de preferencia, una base orgánica seleccionada en particular entre la trietilamina, la piridina, la 4-dimetilaminopiridina, la tributilamina, la N-metilmorfolina y sus mezclas. La reacción se puede realizar a una temperatura de entre -25 °C y +40 °C, de preferencia entre -10 °C y +10 °C, y durante un intervalo de entre 5 minutos y 5 horas, en particular de entre 30 minutos y 3 horas.

De preferencia, se hacen reaccionar entre 0,3 y 3 equivalentes, de preferencia entre 0,5 y 1,5 equivalentes de ácido carboxílico con 1 equivalente de halogenuro de ácido trimetil acético.

En la segunda etapa del procedimiento, etapa de esterificación, se hace reaccionar dicho anhídrido mixto con glucosa. Esta segunda etapa se puede realizar eventualmente tras el centrifugado de las sales que eventualmente se han formado durante la primera etapa. Esta segunda etapa se realiza de preferencia en un disolvente orgánico, que puede ser el mismo disolvente orgánico que el de la primera etapa. Este disolvente puede ser, por lo tanto, el tetrahidrofurano, la N,N-dimetilformamida, la N-metilpirrolidona, la piridina, el tolueno y sus mezclas.

De preferencia, el anhídrido mixto se disuelve en dicho disolvente orgánico antes de la reacción.

De preferencia, la glucosa se disuelve previamente en un disolvente como la piridina, la dimetilformamida, la N-metilpirrolidona y/o la dimetilacetamida. De preferencia, se hacen reaccionar entre 0,5 y 1,5, en particular entre 0,9 y 1,1, y mejor aun 1, equivalentes de anhídrido mixto con 3 equivalentes de glucosa.

Se utiliza de preferencia, de acuerdo con la invención, al menos 3 equivalentes de glucosa con respecto al ácido o a la mezcla de ácidos que han reaccionado en la primera etapa.

La reacción se puede realizar a una temperatura de entre -25 °C y +100 °C, de preferencia entre 0 °C y +60 °C, y mejor aun entre 20 y 25 °C, y durante un intervalo de 1 a 30 horas, en particular de 2 a 15 horas.

Tras terminar la reacción, los disolventes se pueden separar del compuesto deseado, por ejemplo mediante evaporación, centrifugación o filtración.

El producto resultante se puede limpiar mediante cualquier medio conocido, como destilación, cromatografía en columna de gel de silicio, precipitación y/o extracción, por ejemplo mediante una mezcla de agua/disolventes orgánicos.

El procedimiento de acuerdo con la invención permite, por lo tanto, preparar de manera industrialmente realizable, unos derivados O-acilados de la glucosa, en su mayor parte en la posición 6, solos o mezclados. En concreto, se pueden preparar de acuerdo con este procedimiento los siguientes compuestos: la 6-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranososa; la 6-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranososa; la 6-O-octadecanoil-D-glucopiranososa; la 6-O-hexadecanoil-D-glucopiranososa; y sus mezclas.

Se ha comprobado que, de una manera general, con el procedimiento de acuerdo con la invención, la glucosa se esterificaba principalmente en la posición 6, y eventualmente en la posición 1 y/o 2, y/o también en la posición 3.

La relación entre el número de funciones ésteres en la posición 6 y el número total de funciones ésteres, para una molécula de glucosa, está comprendida por lo general entre un 55 y un 95 %, en particular entre un 60 y un 80 %, de manera preferente entre un 68 y un 75 %.

El producto O-acilado derivado de la glucosa de acuerdo con la invención se puede emplear en particular en una composición o para la preparación de una composición que comprende, por otra parte, un medio fisiológicamente

aceptable. Esta composición se puede presentar en particular en forma de una composición cosmética que comprende, por lo tanto, un medio cosméticamente aceptable o en forma de una composición farmacéutica que comprende, por lo tanto, un medio farmacéuticamente aceptable.

5 La cantidad de producto que hay que utilizar en las composiciones de acuerdo con la invención lo puede determinar sin dificultad el experto en la materia, en particular de acuerdo con la naturaleza de la composición y/o el efecto deseado.

10 De una manera general, esta cantidad puede estar comprendida entre un 0,01 y un 20 % en peso con respecto al peso total de la composición, en particular entre un 0,1 y un 10 % en peso, de preferencia entre un 0,5 y un 5 % en peso.

15 El medio fisiológicamente, cosméticamente o farmacéuticamente aceptable en el que el producto de acuerdo con la invención se puede emplear lo puede determinar con facilidad el experto en la materia. Se trata de un medio compatible con una aplicación sobre las materias queratínicas, como las pestañas, las cejas, el pelo y/o el cabello.

De una manera general, este puede ser anhidro o acuoso.

20 Se entiende por medio anhidro, un medio disolvente que contiene menos de un 1 % en peso de agua. Este medio puede estar compuesto por un disolvente orgánico o por una mezcla de disolventes orgánicos seleccionados de manera más particular entre los alcoholes en C₁-C₄ como el etanol; los alquilenoglicoles, como el propilenoglicol; los alquiléteres de alquilenoglicoles o de dialquilenoglicoles, cuyos radicales alquilo o alquilenos contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

25 Se entiende por medio acuoso, un medio compuesto por agua o por una mezcla de agua y de otro disolvente fisiológicamente aceptable, seleccionado entre los disolventes orgánicos que se han citado con anterioridad. En este último caso, estos disolventes diferentes pueden representar alrededor de entre un 5 y un 95 % en peso de la composición.

30 Se puede añadir en la composición, en asociación con el derivado de acuerdo con la invención, uno o varios principios activos cosméticos o farmacéuticos como, en particular:

- compuestos que mejoran la actividad en el crecimiento y/o el frenado de la caída del cabello, y que ya se han descrito para esta actividad, como por ejemplo los ésteres de ácido nicotínico, entre los que se encuentran en particular el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilos en C₁-C₆, como los nicotinatos de metilo o de hexilo; los derivados de pirimidina, como el 2,4-diamino 6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil" que se describe en las patentes US 4 139 619 y US 4 596 812; los derivados de pirimidina 3-óxido, como los que se describen en los documentos WO92/01437 o WO96/09048, y en particular 1 "Aminexil" o 2,4-diaminopirimidina 3-N-óxido;
- los agentes antibacterianos como los macrólidos, las piranosidas y las tetraciclinas, y en particular la eritromicina;
- los agentes antagonistas del calcio, como la cinaricina, el diltiazem, la nimodipina y la nifedipina;
- hormonas como el estriol y sus análogas, la vitamina D y sus análogas, o la tiroxina y sus sales;
- agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, como los corticosteroides (por ejemplo: la hidrocortisona);
- agentes antiandrogénicos, como la oxendolona, la espironolactona, el deitilbestrol y la flutamida;
- inhibidores esteroideos o no esteroideos de las 5- α -reductasas, como la finasterida o el ácido 4,6-dimetoxi-indola 2-carboxílico o sus derivados, tal y como se describen en el documento EP1068858;
- agonistas potásicos, como la cromacalima y el nicorandil;
- agonistas de los receptores de RXR de los retinoides y de los antagonistas de los retinoides;
- bloqueadores de radicales OH, como el dimetil sulfóxido;
- péptidos como, por ejemplo, el tripéptido Lys-Pro-Val, y de manera más general la α -MSH y sus derivados;
- anticaspas o antifúngicos como la piritiona de cinc, la piroctona olamina, el disulfuro de selenio, la tropolona, el hinoquitiol, los compuestos hinoquitiol-cinc e hinoquitiol-cobre que se describen en particular en el documento EP0728478, los complejos metálicos divalentes como los que se escriben en el documento FR01-03309;
- agentes antirradicales libres; antiseborreicos; antiparasitarios; antivirales; agentes antipruriginosos.

60 Se pueden añadir a esta lista los siguientes compuestos: el diazóxido, la espiroxasona, los fosfolípidos como la lecitina, los ácidos linoleico y linolénico; el ácido salicílico y sus derivados, que se describen en la patente francesa FR2581542, como los derivados del ácido salicílico que llevan un grupo alcanilo que presenta entre 2 y 12 átomos de carbono en la posición 5 del ciclo bencénico; los ácidos hidroxicarboxílicos o cetocarboxílicos y sus ésteres; las lactonas y sus sales correspondientes; la antralina, los carotenoides; los ácidos eicosatetrayenoico y

eicosatrienoico o sus ésteres y amidas; los extractos de origen vegetal o bacteriano.

Por otra parte, se pueden añadir al medio fisiológicamente aceptable, los coadyuvantes que se utilizan de manera habitual en el campo de aplicación considerado, en particular en el campo cosmético, como tensioactivos, emulsionantes, espesantes o gelificantes hidrófilos o lipófilos, agentes cosméticos, conservadores, disolventes, antioxidantes, filtros UV, agentes alcalinizantes o acidificantes; aceites y/o ceras de origen animal, mineral, vegetal, o de síntesis; cargas, materiales colorantes como los pigmentos y/o colorantes; que se conocen bien en la técnica actual.

La naturaleza y la cantidad de estos adyuvantes los puede determinar el experto en la materia, según la base de sus conocimientos generales, de tal modo que se obtenga la forma de presentación deseada para la composición. En todo caso, el experto en la materia velará por seleccionar todos los eventuales componentes complementarios y/o su cantidad, de tal modo que las propiedades ventajosas de la composición de acuerdo con la invención no se vean alteradas, o al menos no de manera sustancial, por la adición considerada.

Como aceites o ceras que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar los aceites de origen mineral (aceite de vaselina), los aceites de origen vegetal (fracción líquida de mantequilla de carité, aceite de girasol), los aceites de origen animal (peridroscualeno), los aceites de síntesis (aceite de Purcelin), los aceites o ceras siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolímeros), las ceras de abeja, de carnauba o parafina. Se pueden añadir a estos aceites alcoholes grasos y ácidos grasos (ácido esteárico). Como emulsionantes que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol que la sociedad Gattefosse vende bajo la denominación de Tefose 63.

Como disolventes que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, en particular el etanol y el isopropanol, y el glicol de propileno.

Como gelificantes que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbomer), los copolímeros acrílicos como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácridamidas, los polisacáridos, como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba, etilcelulosa y polietileno.

Las composiciones que se pueden utilizar de acuerdo con la invención pueden contener otros principios activos cosméticos o farmacéuticos hidrófilos, como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los ácidos aminados, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiácidos.

Como principios activos cosméticos o farmacéuticos lipófilos se pueden utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden presentar en todas las formas galénicas que se utilizan de manera habitual.

La composición puede presentarse en forma en particular de una solución acuosa u oleosa, o de dispersión del tipo loción o suero; de emulsión de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, de tipo aceite en agua, agua en aceite o múltiple; de suspensión o emulsión de consistencia blanda del tipo crema o gel acuoso o anhidro; de microcápsula o micropartícula; de dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico. También se puede utilizar en forma de solución acuosa, alcohólica o hidroalcohólica, o en forma de crema, de gel, de emulsión, de espuma o incluso en forma de composición para aerosol que también comprende un agente propulsor a presión.

La composición de acuerdo con la invención puede ser una composición para el cuidado capilar, y en particular un champú, una loción o una crema de tratamiento, una loción de marcado, una crema o un gel de peinado; una composición para tinte, en particular de tinte por oxidación, eventualmente en forma de champú colorante; una loción reestructurante para el cabello, una composición para permanente (en particular una composición para la primera fase de una permanente); una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar en las zonas alopecicas de un individuo, a continuación se pueden dejar eventualmente aplicadas varias horas y se pueden eventualmente aclarar.

Se puede, por ejemplo, aplicar la composición que comprende una cantidad eficaz de producto de acuerdo con la invención, por la noche; mantenerla aplicada toda la noche y eventualmente realizar un lavado con champú por la mañana.

La presente invención también tiene por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético del cabello y/o del pelo, en el que se aplica sobre la piel, el cabello y/o el pelo, una composición cosmética que comprende una cantidad eficaz de producto de acuerdo con la invención, que hay que dejar en contacto con el cabello y/o el pelo, y que eventualmente hay que aclarar.

5 El procedimiento de tratamiento presenta las características de un procedimiento cosmético en la medida en que permite mejorar la estética del pelo y/o del cabello, en particular proporcionándole mucho más vigor y/o un aspecto mejorado.

10 La invención se ilustra con más detalle en los ejemplos siguientes.

En estos ejemplos los compuestos 6-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranososa y 6-O-hexadecanoil-D-glucopiranososa se han preparado de acuerdo con el método que se describe en la patente EP485251.

15 Los compuestos 6-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranososa y 6-O-octadecanoil-D-glucopiranososa están descritos en la literatura.

Ejemplo 1: preparación del éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte éster en la posición 6)

20 En un matraz con tres bocas de 500 ml, se diluyen 17 ml de cloruro de ácido trimetil acético en 100 ml de tetrahidrofurano; se añade, en atmósfera inerte y a 0 °C, una mezcla de 37,3 g de vitamina F y 19,3 ml de trietilamina previamente disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano; se deja en agitación durante 1 hora y a continuación se filtran las sales formadas para obtener una solución.

25 En un matraz con tres bocas de 2 litros, se disuelven 96 g de D-glucosa en 1,15 litros de piridina, y se le añade la solución anterior, en atmósfera inerte, a temperatura ambiente. Se deja la mezcla en agitación durante una noche.

El medio reactivo se concentra por evaporación, al vacío para eliminar la piridina, y a continuación se extrae la pasta que se obtiene (mezcla de agua/disolvente orgánico) y la fase orgánica recuperada se seca, se filtra y se evapora.

30 Se obtienen 49 g de una pasta amarilla (rendimiento: 83 %) de éster de vitamina F, de los cuales un 72 % corresponde a monoésteres (mezcla) en la posición 6.

35 Espectro RMN ¹H (DMSO) 200 MHz : δ (ppm) : 0,85; 1,23; 1,50; 2,0,0; 2,26; 2,73; 3,03; 3,13; 3,40; 3,76; 3,97; 4,25; 4,53; 4,76; 4,89; 5,04; 5,32; 6,34.

Espectro RMN ¹³C (DSMO) 200 MHz : δ (ppm) : 13,95; 22,12; 24,48; 25,23; 26,62; de 28,46 a 29,08; 31,32; 33,44; 63,91; 69,14; 70,57; 72,19; 72,86; 92,30; 122,77; 129,73; 172,92.

40 Los espectros RMN ¹H y ¹³C (DMSO) 200 MHz se corresponden con la estructura esperada.

Ejemplo 2: preparación del éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte éster en la posición 3)

45 En un matraz de 500 ml, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 20 g de vitamina F solubilizada en 300 ml de tolueno anhidro al que se añaden 3 gotas de DMF para catalizar la reacción. Se añaden a continuación gota a gota 12,6 ml de cloruro de oxalilo (emisión gaseosa) y se deja en agitación a 25 °C durante 3 horas. El medio reactivo se concentra al máximo, y a continuación se diluye en 200 ml de diclorometano. Se obtiene de este modo el cloruro de vitamina F que se utiliza en la etapa siguiente.

50 En un matraz con tres bocas de 500 ml con un enfriador y un embudo de adición en la parte superior, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 29,6 g de diacetona-D-glucosa disuelta en 200 ml de diclorometano, y 26 ml de trietilamina.

55 Se mantiene la temperatura a unos 10 °C por medio de un baño con agua helada.

Se añaden gota a gota 200 ml de cloruro de vitamina F por encima manteniendo la temperatura a unos 10 °C. A continuación se deja el medio reactivo a temperatura ambiente durante 2 horas, en agitación.

60 La mezcla pastosa que se obtiene se diluye mediante la adición de 200 ml de diclorometano. Se realizan a continuación varios lavados: (i) adición de agua destilada y eliminación de la solución acuosa superior; (ii) adición de una solución de ácido clorhídrico 1 N y eliminación de la fase acuosa; (iii) adición de agua destilada y eliminación de la fase acuosa.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra y se concentra por evaporación.

Se obtiene un espeso aceite marrón claro, que se disuelve en 350 ml de una mezcla de agua y ácido trifluoroacético (a $11 \cdot 10^{-3}$ mol/litro) y se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra y a continuación se repite 5 veces con 100 ml de tolueno. El residuo se purifica sobre gel de sílice.

Se obtienen 12 g de compuesto en forma de un polvo amarillo.

RMN ^{13}C (DMSO) 200 MHz : δ (ppm) : 60,76; 63,82; 92,10; 92,24; 96,75; 96,86. Los espectros RMN ^1H y ^{13}C (DMSO) 200 MHz se corresponden con la estructura esperada.

Ejemplo 3: preparación del 3-O-octadeca-9,12-dienoil -D-glucopinadosa

En un matraz con tres bocas de 500 ml con un enfriador y un embudo de adición en la parte superior, en atmósfera de nitrógeno, se introducen 29,6 g de diacetona-D-glucosa disuelta en 200 ml de diclorometano, y 26 ml de trietilamina.

Se mantiene la temperatura a unos 10 °C por medio de un baño con agua helada. Se añaden gota a gota 200 ml de cloruro de ácido octadeca-9,12-dienoico (linoleico) manteniendo la temperatura a unos 10 °C. A continuación se deja el medio reactivo durante 2 horas a temperatura ambiente, en agitación.

La mezcla pastosa que se obtiene se diluye mediante la adición de 200 ml de diclorometano. Se realizan a continuación varios lavados: (i) adición de agua destilada y eliminación de la solución acuosa superior; (ii) adición de una solución de ácido clorhídrico 1 N y eliminación de la fase acuosa; (iii) adición de agua destilada y eliminación de la fase acuosa.

La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se filtra y se concentra por evaporación.

Se obtienen 21 g de un espeso aceite marrón claro, que se disuelve en 350 ml de una mezcla de agua y ácido trifluoroacético (a $11 \cdot 10^{-3}$ mol/litro) y se deja a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentra y a continuación se repite 5 veces con 100 ml de tolueno. El residuo se purifica sobre gel de sílice.

Se obtienen 10,8 g de compuesto en forma de un aceite amarillo (rendimiento: 64 %).

Los espectros RMN ^1H y ^{13}C (DMSO) 200 MHz se corresponden con la estructura esperada.

Ejemplo 4

Se sabe que una solución para frenar la propagación del proceso que conduce a la caída excesiva del cabello es emplear unos activos cosméticos que buscan limitar la síntesis de mediadores procedentes de la vía de la 5-lipoxigenasa, en el ejemplo unos leucotrienos. Los inhibidores de lipoxigenasas entran dentro de la categoría de estos activos.

Se ha probado, por lo tanto, el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la inhibición de la 15-lipoxigenasa de soja purificada, sabiendo que la 15-lipoxigenasa de soja es un modelo de estudio que se utiliza de manera habitual como modelo predictivo de la 5-lipoxigenasa humana.

La prueba realizada es la siguiente:

- preparación de una solución-tampón Tris 100 mM, pH = 7,5;
- preparación de una suspensión de 15-lipoxigenasa L1 purificada de soja (0,20 mg/ml) en un tampón Tris 100 mM, pH = 7,5; guardada en hielo;
- calibración del oxímetro, cuba provista de un sistema de agitación magnético y termostatzada a 25 °C;
- preparación de una solución hidroalcohólica (etanol absoluto/agua, 5/95, v/v) de araquidonato de potasio a 7,5 mM;
- preparación de una solución del compuesto que hay que probar a 30 mM en el dimetil sulfóxido (DMSO);
- introducción dentro de la cuba del oxímetro, en agitación, de 456,6 μl de solución-tampón, de 16,7 μl de solución de araquidonato de potasio y de 16,7 μl de solución del compuesto que hay que probar o de 16,7 μl de DMSO en el caso de la medición "testigo".

Se activa el registrador y se introducen 10 μl de suspensión de 15-lipoxigenasa dentro de la cuba.

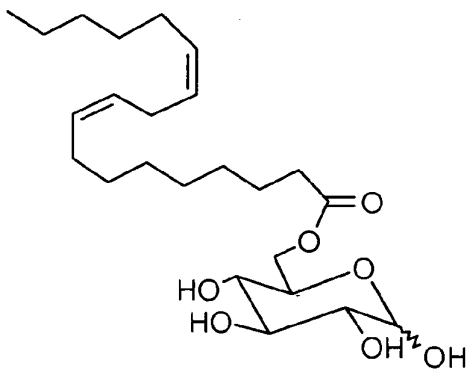
La velocidad máxima de consumo de oxígeno ($V_{\text{máx}}$) queda grabada.

Las diferentes $V_{\text{máx}}$ se comparan con la del testigo y los resultados se expresan en % de esta. La prueba se repite

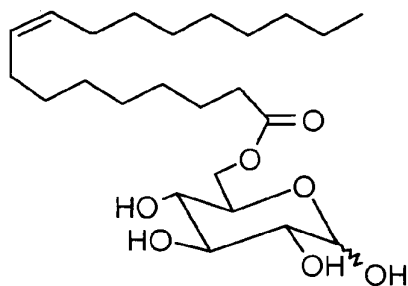
10 veces y se hace una media con estos 10 ensayos.

Se prueban los compuestos siguientes:

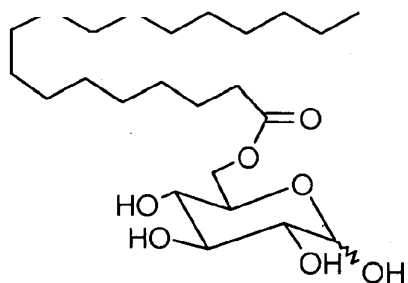
- | | |
|----|--|
| 5 | A : 6-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas.
B : 6-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas.
C : 6-O-octadecanoil-D-glucopiranosas.
D : 6-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas.
E : 3-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas. |
| 10 | F : éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte en la posición 6).
G : éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte en la posición 3). |



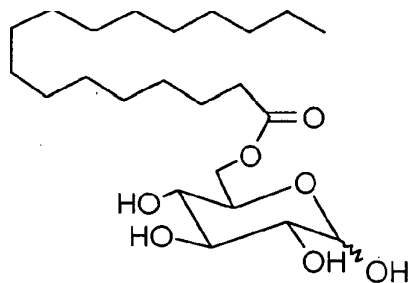
compuesto A



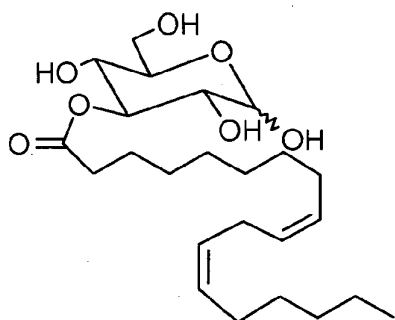
compuesto B



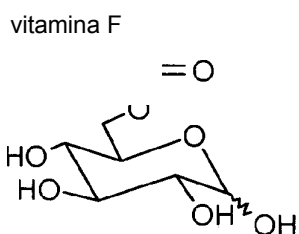
compuesto C



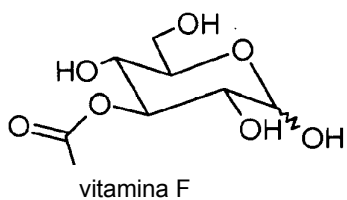
compuesto D



compuesto E



compuesto F



compuesto G

Se obtienen los siguientes resultados, expresados en % de inhibición del compuesto probado (en 1mM) con respecto al testigo:

Compuesto	% de inhibición
Compuesto A	71 %
Compuesto B	30 %
Compuesto C	49 %
Compuesto D	15 %
Compuesto E	80 %
Compuesto F	81 %
Compuesto G	86 %

5 Se comprueba, por lo tanto, que los productos de acuerdo con la invención (compuestos F y G) presentan una buena capacidad de inhibición de lipoxigenasa de soja.

Esta capacidad es incluso superior a la de los ésteres de glucosa y de ácido en C18, saturado o no, así como a la del éster en C16 saturado.

10 Ahora bien, esto resulta especialmente sorprendente dado que habría sido de esperar que la mezcla "éster en C16 + ésteres en C18" fuera menos activa que los ésteres en C18 solos.

15 Ejemplo 5

Se ha evaluado la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la invención (medición de la hidrólisis de los ésteres).

20 Se preparan unas soluciones al 0,1 % en peso de los compuestos en una mezcla de etanol/isopropanol/agua (64/16/20 en volumen). Se dejan estas soluciones en una cámara termostatzada a 45 °C, durante 2 meses.

Se determina a continuación mediante HPLC el porcentaje de linoleato de glucopiranosas hidrolizadas.

25 Se obtienen los siguientes resultados:

Compuesto	% de hidrólisis
éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte éster en la posición 6)	3 %
6-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas	7 %
éster de glucosa de la vitamina F (en su mayor parte éster en la posición 3)	17 %
3-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas	30 %

30 Se comprueba, por lo tanto, que los ésteres de glucosa de la vitamina F presentan una mayor estabilidad que la de los ésteres de glucosa del ácido linoleico.

Por otra parte, la estabilidad del éster en la posición 6 de glucosa y de la vitamina F es ligeramente mayor que la del mismo éster esterificado en la posición 3.

35

Ejemplo 6: loción diaria

Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

40

- compuesto del ejemplo 1: 0,05 g
- etanol: 60 g
- perfumes, colorantes: cs

- agua desmineralizada: csp 100 g.

Ejemplo 7: gel de liposomas

5 Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

- compuesto del ejemplo 2: 0,5 g
- carbomer: 0,25 g
- trietanolamina: cs pH7
- 10 – conservadores: cs
- agua desmineralizada: csp 100 g.

Ejemplo 8: loción anticaída

15 Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

- compuesto del ejemplo 1: 1 g
- glicol de propileno: 10 g
- isopropanol: csp 100 g.

20

Se aplica 1 ml de esta loción con una frecuencia de una a dos veces al día.

Ejemplo 9: loción anticaída

25 Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

- compuesto del ejemplo 2: 2 g
- glicol de propileno: 30 g
- etanol: 40,5 g
- 30 – agua: csp 100 g.

Se aplica esta loción de una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación.

Ejemplo 10: loción anticaída

35

Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

- compuesto del ejemplo 2: 1 g
- monometiléter de glicol de propileno (Dowanol PM de Dow): 20 g
- 40 – hidroxipropilcelulosa (Klucel G de Hércules): 3 g
- etanol: 40 g
- agua: csp 100 g.

Se aplica esta loción espesa de una a dos veces al día, a razón de 1 ml por aplicación.

45

Ejemplo 11: loción anticaída

Se prepara una composición que comprende los siguientes componentes:

- 50 – compuesto del ejemplo 1: 0,2 g
- derivado de pirimidina 3-óxido (Aminexil): 1,5 g
- agua: csp 100 g.

Ejemplo 12: champú anticaspa

55

Se prepara un champú que comprende:

- compuesto del ejemplo 1: 1,2 g
- ácido salicílico: 2 g
- 60 – poligliceril 3-hidroxilauriléter: 26 g M.A.
- hidroxipropil celulosa (Klucel G de Hércules): 2 g
- conservador: 50 g

- trietanolamina: cs pH 7,5
- agua: csp 100 g.

5 Este champú se utiliza a diario a razón de 10 g por cabellera con un tiempo de exposición del orden de un minuto esto durante un periodo de 2 semanas. Se observa entonces una reducción rápida de las sensaciones de prurito y una clara mejoría de la caspa.

Ejemplo 13: champú anticaspa

10 Se prepara una composición que comprende:

- compuesto del ejemplo 2: 0,3 g M.A.
- octopirox (Pirocton Olamina): 0,2 g
- etanol: 30 g M.A.
- 15 - agua: csp 100 g.

Esta solución se aplica a diario a razón de 6 ml y esto durante entre 1 y 2 semanas. Se comprueba entonces una mejoría notable de la caspa.

Ejemplo 14: preparación del 6-O-oleoil-glucosa

20 En un matraz con tres bocas de 250 ml se introducen 6,02 g de cloruro de ácido trimetil acético y 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden lentamente, en atmósfera inerte y a 0 °C, una mezcla de 14,1 g de ácido oleico y 5,05 g de trietilamina disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja en agitación durante 1 hora y a continuación se filtran las sales que se han formado para obtener una solución.

En un matraz con tres bocas de 1 litro se disuelven 36 g de glucosa en 400 ml de piridina, y se le añade la solución anterior, en atmósfera inerte, a temperatura ambiente; se mantiene en agitación durante una noche.

30 El medio reactivo se concentra por evaporación, al vacío para eliminar la piridina, a continuación la pasta que se ha obtenido se extrae (mezcla de agua/disolvente orgánico) y la fase orgánica recuperada se seca, se filtra y se evapora.

Se obtienen 19,5 g de un sólido blanco (rendimiento: 87 %) de O-oleoil-glucosa.

35 Los análisis RMN ¹³C y el espectro de masa se corresponden con la estructura esperada.

Ejemplo 15: preparación del 6-O-linoleoil-glucosa

40 En un matraz con tres bocas de 250 ml se introducen 6,02 g de cloruro de ácido trimetil acético y 50 ml de tetrahidrofurano. Se añaden lentamente, en atmósfera inerte y a 0 °C, una mezcla de 14 g de ácido oleico y 5,05 g de trietilamina disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano. Se deja en agitación durante 1 hora y a continuación se filtran las sales que se han formado para obtener una solución.

45 En un matraz con tres bocas de 1 litro se disuelven 36 g de glucosa en 400 ml de piridina, y se le añade la solución anterior, en atmósfera inerte, a temperatura ambiente; se mantiene en agitación durante una noche.

El medio reactivo se concentra por evaporación, al vacío para eliminar la piridina, a continuación la pasta que se ha obtenido se extrae (mezcla de agua/disolvente orgánico) y la fase orgánica recuperada se seca, se filtra y se evapora.

50 Se obtienen 18,7 g de una pasta amarilla (rendimiento: 87 %) de O-linoleoil-glucosa.

El rendimiento en 6-O-linoleoil-glucosa es, por su parte del 62 %.

55 Los análisis RMN ¹³C y el espectro de masa se corresponden con la estructura esperada.

REIVINDICACIONES

1. Producto O-acilado derivado de la glucosa que se puede obtener mediante esterificación, parcial o total, de la vitamina F con la glucosa, y que comprende, todas las posiciones combinadas:

- de un 40 a un 80 % en peso de éster de glucosa y de ácido linoleico;
- de un 10 a un 20 % en peso de éster de glucosa y de ácido oleico;
- de un 5 a un 20 % en peso de éster de glucosa y de ácido palmítico;
- de un 0,5 a un 7 % en peso de éster de glucosa y de ácido esteárico;
- de un 0 a un 10 % en peso de uno o varios ésteres de glucosa y de ácido láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y/o linoleico;
- de un 0 a un 10 % en peso de diésteres de glucosa y de uno o varios ácidos seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico, linoleico, oleico, palmítico, esteárico y/o linoleico.

2. Producto de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, todas las posiciones combinadas, de un 60 a un 75 % en peso, de manera preferente de un 68 a un 72 % en peso, de éster de glucosa y de ácido linoleico.

3. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende, todas las posiciones combinadas, de un 12 a un 17 % en peso, de manera preferente de un 14 a un 15 % en peso, de éster de glucosa y de ácido oleico.

4. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende, todas las posiciones combinadas, de un 7 a un 15 % en peso, de manera preferente de un 9 a un 12 % en peso, de éster de glucosa y de ácido palmítico.

5. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende, todas las posiciones combinadas, de un 1 a un 5 % en peso, de manera preferente de un 2 a un 4 % en peso, de éster de glucosa y de ácido esteárico.

6. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la glucosa se esterifica en la posición 1, en la posición 2, en la posición 3 y/o en la posición 6.

7. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la glucosa se esterifica en la posición 1 y/o en la posición 6.

8. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que comprende:

- de un 40 a un 80 % en peso, de preferencia de un 60 a un 75 % en peso, de manera preferente de un 68 a un 72 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido linoleico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas, el 2-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas y/o el 3-O-octadeca-9,12-dienoil-D-glucopiranosas;
- de un 10 a un 20 % en peso, de preferencia de un 12 a un 17 % en peso, de manera preferente de un 14 a un 15 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido oleico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas, el 3-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-octadeca-9-enoil-D-glucopiranosas;
- de un 5 a un 20 % en peso, de preferencia de un 7 a un 15 % en peso, de manera preferente de un 9 a un 12 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido palmítico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas, el 3-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas, el 1-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-hexadecanoil-D-glucopiranosas;
- de un 0,5 a un 7 % en peso, de preferencia de un 1 a un 5 % en peso, de manera preferente de un 2 a un 4 % en peso, de monoéster de glucosa y de ácido esteárico, entre los que se encuentran principalmente el 6-O-octadecanoil-D-glucopiranosas, el 3-O-octadecanoil-D-glucopiranosas, el 1-O-octadecanoil-D-glucopiranosas y/o el 2-O-octadecanoil-D-glucopiranosas;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso de uno o varios monoésteres de glucosa y de ácido láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico y/o linoleico;
- de un 0 a un 10 % en peso, en particular de un 0,10 a un 4 % en peso, e incluso de un 0,15 a un 2 % en peso, de diésteres de glucosa y de uno o varios ácidos seleccionados entre los ácidos láurico, mirístico, araquídico, behénico, lauroleico, miristoleico, palmitoleico, linoleico, oleico, palmítico, esteárico y/o linoleico.

9. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación entre el número de funciones ésteres del producto esterificado y el número de funciones hidroxilas iniciales, o tasa de esterificación,

para una molécula de glucosa, está de preferencia comprendida entre 0,2 y 1, en particular de 0,2 a 0,6 y en concreto de 0,21 a 0,4.

10. Producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación entre el número de funciones ésteres en la posición 6 y el número total de funciones ésteres, para una molécula de glucosa, está de preferencia comprendida entre 0,55 y 1, en particular entre 0,70 y 0,98, y de manera preferente entre 0,90 y 0,97.

11. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un producto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores.

12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, que se presenta en forma de una composición cosmética o farmacéutica que comprende un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 12, en la que el producto está presente en una cantidad comprendida entre un 0,01 y un 20 % en peso con respecto al peso total de la composición, en particular entre un 0,1 y un 10 % en peso, y de preferencia entre un 0,5 y un 5 % en peso.

14. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 13, en la que el medio fisiológicamente, cosméticamente o farmacéuticamente aceptable es anhidro o acuoso.

15. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 14, en la que el medio comprende al menos un componente seleccionado entre el agua, los disolventes orgánicos, los tensioactivos, los emulsionantes, los espesantes o gelificantes hidrófilos o lipófilos, los agentes cosméticos, los conservadores, los disolventes, los antioxidantes, los filtros UV, los agentes alcalinizantes o acidificantes; los aceites y/o las ceras de origen animal, mineral, vegetal o de síntesis; las cargas, las materias colorantes como pigmentos y/o colorantes; los principios activos cosméticos o farmacéuticos.

16. Composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que los principios activos cosméticos o farmacéuticos se seleccionan entre, solos o mezclados:

- compuestos que mejoran la actividad en el crecimiento y/o el frenado de la caída del cabello, como los ésteres de ácido nicotínico, entre los que se encuentran en particular el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilo en C₁-C₆, como los nicotinatos de metilo o de hexilo; los derivados de pirimidina, como el 2,4-diamino 6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil"; los derivados de pirimidina 3-óxido;
- los agentes antibacterianos como los macrólidos, las piranosidas y las tetraciclinas, y en particular la eritromicina;
- los agentes antagonistas del calcio, como la cinaricina, el diltiazem, la nimodipina y la nifedipina;
- hormonas como el estriol y sus análogas, la vitamina D y sus análogas, o la tiroxina y sus sales;
- agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos, como los corticosteroides (por ejemplo: a hidrocortisona);
- agentes antiandrógenos, como la oxendolona, la espironolactona, el deitilbestrol y la flutamida;
- inhibidores esteroideos o no esteroideos de las 5- α -reductasa, como la finasterida o el ácido 4,6-dimetoxindola 2-carboxílico o sus derivados;
- agonistas potásicos, como la cromacalima y el nicorandil;
- agonistas de los receptores de RXR de los retinoides y de los antagonistas de los retinoides;
- bloqueadores de radicales OH, como el dimetil sulfóxido;
- péptidos como, por ejemplo, la tripéptida Lys-Pro-Val, y de manera más general la α -MSH y sus derivados;
- anticasca o antifúngicos como la piritiona de cinc, la piroctona olamina, el disulfuro de selenio, la tropolona, el hinoquitiol, los compuestos hinoquitiol-cinc e hinoquitiol-cobre, los complejos metálicos divalentes;
- agentes antirradicales libres; antiseborreicos; antiparasitarios; antivirales; agentes antipruriginosos;
- el diazóxido, la espiroxasona, los fosfolípidos como la lecitina, los ácidos linoleico y linolénico; el ácido salicílico y sus derivados, como los derivados del ácido salicílico que llevan un grupo alcanilo que presenta entre 2 y 12 átomos de carbono en la posición 5 del ciclo bencénico; los ácidos hidroxicarboxílicos o cetocarboxílicos y sus ésteres; las lactonas y sus sales correspondientes; la antralina, los carotenoides; los ácidos eicosatetrayenoico y eicosatrienoico o sus ésteres y amidas; los extractos de origen vegetal o bacteriano;
- las proteínas o los hidrolizados de proteína, los ácidos aminados, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiácidos;
- el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

17. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 16, que se presenta en forma de solución acuosa

u oleosa: de dispersión del tipo loción o suero; de emulsión de tipo aceite en agua, agua en aceite o múltiple; de suspensión; de gel acuoso o anhidro; de microcápsula o micropartícula; de dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico; de solución alcohólica o hidroalcohólica; de crema, de gel, de espuma; de composición para aerosol; de preparación sólida como los jabones o pastillas de limpieza.

5 18. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 11 a 17, que se presenta en forma de una composición para el cuidado capilar, y en particular un champú, una loción o una crema de tratamiento, una loción de marcado, una crema o un gel de peinado; una composición para tinte, en particular de tinte por oxidación, eventualmente en
10 forma de champú colorante; una loción reestructurante para el cabello, una composición para permanente, en particular una composición para la primera fase de una permanente; una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario.

15 19. Procedimiento de tratamiento cosmético para el cabello y/o el pelo, en el que se aplica sobre la piel, el cabello o y/o el pelo, una composición cosmética de acuerdo con una de las reivindicaciones 12 a 18.

20 20. Procedimiento de tratamiento cosmético para el cabello y/o el pelo, en el que se aplica sobre la piel, el cabello o y/o el pelo una composición cosmética que comprende una cantidad eficaz de producto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, que se tiene que dejar en contacto con la piel, el cabello y/o el pelo, y eventualmente se tiene que aclarar.

21. Procedimiento de tratamiento cosmético de acuerdo con una de las reivindicaciones 19 a 20, para mejorar la estética del pelo y/o del cabello, en particular aportándole un mayor vigor y/o un aspecto mejorado.

25 22. Procedimiento de tratamiento cosmético de acuerdo con una de las reivindicaciones 19 a 21, para mejorar el estado del pelo y/o del cabello, y en particular para reducir y/o frenar la caída del cabello y/o del pelo, y/o para inducir y/o estimular su crecimiento.

30 23. Utilización de al menos un producto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de una composición, en particular farmacéutica, destinada a mejorar el estado del pelo y/o del cabello, y en particular destinada a reducir y/o frenar la caída del cabello y/o del pelo, y/o para inducir y/o estimular su crecimiento.