

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 180**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 31/7032 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06753516 .1**

96 Fecha de presentación: **09.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1885328**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.02.2008**

54 Título: **Combinaciones de sustancias activas de glicéridos de glucosilo y de creatina y/o de creatinina**

30 Prioridad:

19.05.2005 DE 102005023636

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

05.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

05.12.2012

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG (100.0%)
UNNASTRASSE 48
20253 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:

**BLATT, THOMAS;
BREITENBACH, UTE;
MUMMERT, CHRISTOPHER;
RASCHKE, THOMAS;
SCHERNER, CATHRIN;
SCHULZ, JENS y
STÄB, FRANZ**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 392 180 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).

DESCRIPCION

Combinaciones de sustancias activas de glicéridos de glucosilo y de creatina y/o de creatinina

5 La presente invención se refiere a combinaciones de sustancias activas de glicéridos de glucosilo y derivados tensioactivos de la glucosa así como su empleo en el campo de los cosméticos así como en la dermatología farmacéutica.

10 En particular, la presente invención se refiere a sustancias activas y preparaciones cosméticas o dermatológicas que contienen combinaciones de dichas sustancias activas.

En particular la presente invención se refiere a preparaciones cosméticas con un contenido en sustancias que aumentan la humedad de la piel.

15 La capa más externa de la epidermis, el Stratum corneum (capa córnea), es de una importancia significativa como una importante capa barrera, entre otros, para la protección de la influencia del medio ambiente y del resecaado. La capa córnea se desgasta continuamente en contacto con el medio ambiente y por esta razón debe renovarse ininterrumpidamente.

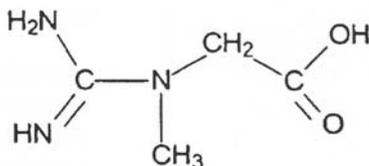
20 Un modelo de piel ampliamente difundido hoy en día en el mundo científico comprende el Stratum corneum como un sistema de dos componentes de forma similar a una pared de ladrillo (modelo ladrillo-mortero). En este modelo, los corneocitos (células de la córnea) corresponden a los ladrillos, y la membrana de lípidos de complicada composición, de los espacios intercelulares, corresponde al mortero.

25 Además del efecto barrera contra las influencias externas, químicas y físicas, los lípidos epidermiales contribuyen también a la consistencia de la capa córnea y tienen influencia sobre la suavidad de la piel. Contrariamente a las glándulas sebáceas las cuales no forman sobre la piel ninguna película cerrada, los lípidos epidermiales están distribuidos por toda la capa córnea.

30 La extraordinariamente compleja acción combinada de las sustancias fijadoras de la humedad y de los lípidos de las capas superiores de la piel, es para la regulación de la humedad de la piel, muy importante. Por ello los cosméticos contienen por regla general, junto a las mezclas equilibradas de lípidos y agua, sustancias fijadoras del agua. Para ello se cuentan entre otras, los polioles como la glicerina, la sorbita y la xilita, los polioles etoxilados así como las proteínas hidrolizadas. Otro empleo encuentran las sustancias contenidas en el factor natural de humedad (el llamado factor natural de humedad = NMF), como por ejemplo, la urea, los hidratos de carbono (por ejemplo, la glucosa) y los aminoácidos (por ejemplo, la serina). Estas sustancias son por lo tanto de particular importancia para el rendimiento de un producto cosmético, en particular debido también a su relativa buena tolerabilidad por la piel y mucosas.

40 Queda por resolver sin embargo el problema de que también las sustancias glucosa y glicerina, fundamentalmente completamente inofensivas, pueden provocar en una dosificación muy alta y en personas particularmente sensibles, determinadas irritaciones de la piel y mucosas. El objetivo ha sido por lo tanto descubrir sustancias que dependan de la humedad (los llamados "humidificadores"), las cuales tengan una mejor tolerabilidad como por ejemplo la glucosa y la glicerina.

45 El ventajoso efecto profiláctico y terapéutico de la creatina en el cuidado cosmético y médico de la piel, ya es de por sí conocido. La creatina (del griego: κρεατ = la carne) se caracteriza por la siguiente estructura



50 Se encuentra en el jugo muscular de los animales vertebrados en un 0,05 - 0,4%, y en poca cantidad también en el cerebro y la sangre. Como monohidrato está presente en forma de un polvo incoloro, cristalino. En solución acuosa, se forma creatinina. En el organismo, aparece por transamidación de la L-arginina sobre la glicina para dar el ácido guanidinoacético y su subsiguiente metilación mediante la S-adenosilmetionina (mediante el acetato de guanidino - metiltransferasa). Se mantiene la creatinina como componente para estimular el apetito a la carne de ternera y extracto de pescado. La adición de creatinina al alimento refuerza la capacidad de rendimiento corporal.

El estado actual de la técnica es amplio para las aplicaciones cosméticas y dermatológicas de la creatina.

Así por ejemplo, la patente DE 100 32 964 describe el empleo de la creatina y/o los derivados de la creatina en preparaciones cosméticas o dermatológicas para el tratamiento y profilaxis de los síntomas de lesiones en la piel inducidas por los rayos UV y por el ozono, así como los estados inflamados y degenerativos de la piel.

5 La patente JP 2000 / 247866 describe productos cosméticos para la piel con un contenido en creatina y/o creatinina, los cuales pueden emplearse como cremas o lociones, en donde a las preparaciones en cuestión se atribuyen propiedades ventajosas para el cuidado de la piel.

10 Además, la patente WO 00/33787 describe el empleo de creatina como componente eficaz para desodorantes.

Además, la patente EP-A 565 010 describe preparaciones para el crecimiento del pelo y el teñido del pelo, con un contenido en fosfato de creatina.

15 Finalmente se describe en las patentes US-A 4. 590. 067 y en la EP-A- 178 602, el empleo de la creatina o respectivamente de la creatinina para la obtención de preparaciones con actividad antiinflamatoria.

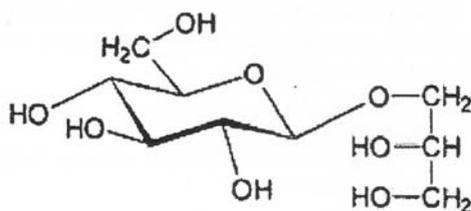
Es desventajoso sin embargo, que la creatinina en productos que contienen agua, se separa fácilmente por cristalización, en donde los cristales aparecen con una apariencia no cosmética y la efectividad del producto disminuye.

20 Un objetivo de la presente invención fue en consecuencia, encontrar soluciones que solventen las desventajas del estado actual de la técnica. En particular, la acción de reparación de las lesiones asociadas al envejecimiento endógeno, cronológico y exógeno de la piel, y la profilaxis, debe ser duradera, permanente y sin el riesgo de acciones secundarias.

Otro objetivo consiste en encontrar una forma de administración para la creatina, que se caracterice por una menor inclinación a la formación de cristales de creatina.

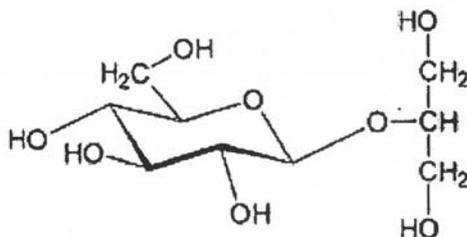
30 Fue sorprendente e inimaginable que combinaciones de sustancias activas de:

- (i) uno o varios glicéridos de glucosilo escogidos de las sustancias de fórmula general



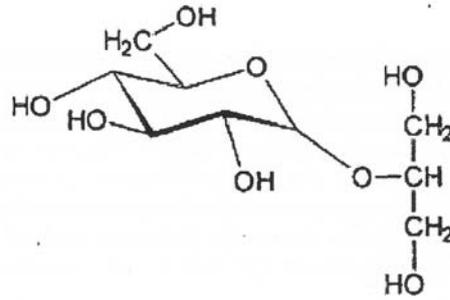
35

y/o de la fórmula general

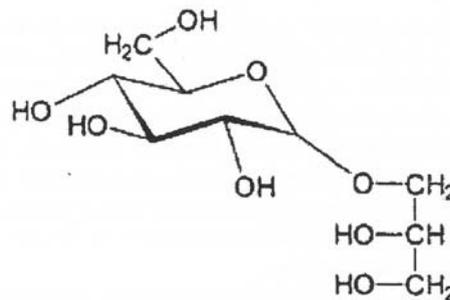


40

y/o de la formula general



y/o de la fórmula general



5 y

(ii) creatina y/o creatinina y/o uno o varios derivados de creatina escogidos del grupo formado por el fosfato de creatina, el sulfato de creatina, el acetato de creatina, el ascorbato de creatina y los derivados de creatina esterificados con alcoholes mono o polifuncionales en los grupos carboxilo, o respectivamente preparaciones cosméticas que contienen dichas combinaciones de sustancias activas, que solventan las desventajas del estado actual de la técnica.

10

Para el experto no había sido previsto que las combinaciones de sustancias activas según la invención o respectivamente las composiciones cosméticas o dermatológicas que las contienen, actuarían,

15

- mejor como agente dependiente de la humedad,
- mejor frente al envejecimiento de la piel,
- mejor en forma de profilaxis,
- en estados deficitarios, sensibles o hipoactivos de la piel o estructuras anexas de la piel sensibles, deficitarias, o hipoactivas,
- en determinados fenómenos degenerativos de la piel (por ejemplo, la piel flácida, manchas de vejez, dilatación de capilares así como atrofia de las capas celulares epidérmicas y dérmicas, de los componentes del tejido conjuntivo, papilas epiteliales y vasos capilares de la piel) y/o estructuras anexas de la piel,
- en variaciones negativas de la piel y estructuras anexas a la piel, condicionadas por el medio ambiente (humos, niebla con humo, especies de oxígeno reactivas, radicales libres), y en particular, condicionadas por la luz,
- en lesiones de la piel condicionadas por la luz
- en fallos de pigmentación,
- en el escozor,
- en inconvenientes con la barrera de la capa córnea
- en la caída del cabello y para un mejor crecimiento del cabello
- en estados irritativos de la piel, así como en el eczema atópico, el eczema seborreico, la dermatosis polimorfa de la luz, la psoriasis, el vitiligo

25

30

que las sustancias activas, combinaciones de sustancias activas y preparaciones del estado actual de la técnica.

Un glicérido de glucosilo particularmente preferido es el (2-O-β-D-glucopiranosil)-sn-glicerina.

35

Un éster del ácido cítrico particularmente ventajoso es el estearato citrato de glicerilo. Estos ésteres del ácido cítrico pueden obtenerse por ejemplo bajo la denominación del producto "IMWITOR® 370" de la firma Hüls AG.

5 Es ventajoso según la invención, escoger la relación molar entre uno o varios glicéridos de glucosilo y la creatina y/o la creatinina y/o uno o varios derivados de la creatina, del grupo del fosfato de creatina, sulfato de creatina, acetato de creatina, ascorbato de creatina y de los derivados de creatina esterificados con alcoholes mono o polifuncionales en los grupos carboxilo, en el margen de 100 : 1 hasta 1 : 100, de preferencia 50 : 1 hasta 1 : 50, con particular preferencia, de 20 : 1 hasta 1 : 20.

10 En correspondencia con el empleo según la invención, las preparaciones particularmente ventajosas se caracterizan porque, la creatina y/o la creatinina y/o uno o varios derivados de la creatina escogidos del grupo formado por el fosfato de creatina, el sulfato de creatina, el acetato de creatina, el ascorbato de creatina y los derivados de la creatina esterificados con alcoholes mono o polifuncionales en el grupo carboxilo, se encuentra o se encuentran en concentraciones de 0,01 - 10,00% en peso, de preferencia, de 0,05 - 5,00% en peso, con particular preferencia, de 0,1 - 3,00% en peso, referidos cada vez sobre el peso total de la composición.

15 En correspondencia con el empleo según la invención las preparaciones particularmente ventajosas se caracterizan porque, el o los glicéridos de glucosilo se encuentran en concentraciones de 0,01 - 10,00 % en peso, de preferencia de 0,05 - 5,00 % en peso, con particular preferencia de 0,1 - 3,00 % en peso, referidos cada vez sobre el peso total de la composición.

20 En correspondencia con el empleo según la invención los desodorantes cosméticos pueden estar presentes en forma de aerosoles también en recipientes de aerosoles, frascos a presión o mediante preparados pulverizables con un dispositivo de bombeo o en forma de composiciones líquidas aplicables mediante dispositivos de "bola rodante", como lápices desodorantes (Deo-Sticks), y en forma de frascos y recipientes normales llevando emulsiones W/O ó W/O, por ejemplo cremas o lociones. Además, los desodorantes cosméticos pueden estar presentes ventajosamente en forma de tinturas desodorantes, como productos desodorantes para la limpieza íntima, como champús desodorantes, como preparaciones desodorantes para la ducha o el baño, como polvos desodorantes o sprays de polvos desodorantes.

30 Como sustancias soporte para cosméticos habituales para la obtención de preparaciones desodorantes según el empleo según la invención, pueden emplearse junto con el agua, el etanol y el isopropanol, la glicerina y el propilenglicol, productos a base de grasa o sustancias similares a las grasas para el cuidado de la piel, como el éster decílico del ácido oleico, el alcohol cetílico, el alcohol cetilestearílico y el 2-octildodecanol, en las cuales se emplean las relaciones de cantidad habituales para dichos preparados, así como sustancias formadoras de suspensiones y productos espesantes como por ejemplo la hidroxietil- o la hidroxipropilcelulosa, el ácido poliacrílico, la polivinilpirrolidona, juntamente con pequeñas cantidades de aceites cíclicos de silicona (polidimetilsiloxanos) así como polimetilfenilsiloxanos líquidos de poca viscosidad.

40 Es igualmente ventajoso, añadir a las preparaciones en el sentido de la presente invención, los antioxidantes habituales. Según la invención, pueden emplearse como antioxidantes adecuados todos aquellos antioxidantes apropiados o habituales para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas.

La cantidad de antioxidantes (uno o más compuestos) en las preparaciones, es de preferencia desde un 0,001 hasta un 30% del peso, con particular preferencia, desde un 0,05 hasta un 20% en peso y en particular, desde un 1 hasta un 10% en peso, referidos al peso total de la preparación.

45 En tanto la preparación cosmética o dermatológica, en el sentido de la presente invención, constituye una solución o emulsión o dispersión, puede emplearse como disolvente:

- el agua o las soluciones acuosas

50 los aceites, como los triglicéridos del ácido cáprico o del ácido caprílico, de preferencia sin embargo, el aceite de ricino;

55 las grasas, las ceras y otros cuerpos sólidos naturales y sintéticos, de preferencia los ésteres de ácidos grasos con alcoholes de un bajo número de átomos de carbono, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con alcanooácidos de un bajo número de átomos de carbono o con ácidos grasos;

60 los alcoholes, los dioles o polioles de bajo número de átomos de carbono, así como sus éteres, de preferencia el etanol, el isopropanol, el propilenglicol, la glicerina, el etilenglicol, el etilenglicolmonoetil- ó -monobutiléter, el propilenglicolmonometil-, -monoetil- ó -monobutiléter, el dietilenglicolmonometil- ó -monoetiléter, y productos análogos.

En particular se emplean mezclas de los disolventes antes citados. En el caso de los disolventes alcohólicos, el agua puede ser otro componente.

65 En tanto la preparación cosmética o dermatológica en el sentido de la presente invención, constituye una solución o una emulsión o una dispersión, puede emplearse como disolvente:

- el agua o las soluciones acuosas
- los aceites, como los triglicéridos del ácido cáprico o ácido caprílico, de preferencia sin embargo el aceite de ricino;
- 5 - las grasas, ceras y otros cuerpos sólidos naturales y sintéticos, de preferencia los ésteres de ácidos grasos con alcoholes de un número bajo de átomos de carbono, por ejemplo con isopropanol o, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con alcanos ácidos de un número bajo de átomos de carbono o con ácidos grasos;
- 10 - los alcoholes, dioles o polioles de un número bajo de átomos de carbono así como sus éteres, de preferencia el etanol, el isopropanol, el propilenglicol, la glicerina, el etilenglicol, el etilenglicolmonoetil- o -monobutiléter, el propilenglicolmonometil-, -monoetil- o -monobutiléter, dietilenglicolmonometil o monoetiléter y productos análogos.

En particular, se emplean mezclas de los disolventes anteriormente citados. En el caso de disolventes alcohólicos, el agua puede ser otro componente.

Como medio propulsor para las preparaciones cosméticas y/o dermatológicas pulverizables a partir de recipientes de aerosol, en el sentido de la presente invención, son apropiados los medios propulsores licuados, fácilmente volátiles, habitualmente conocidos, como por ejemplo, los hidrocarburos (propano, butano, isobutano) los cuales pueden emplearse solos o mezclados entre sí. También el aire comprimido es ventajoso de utilizar.

Naturalmente, el experto sabe que se trata de gases de propulsión no tóxicos, los cuales fundamentalmente son apropiados para la realización de la presente invención en forma de preparados de aerosol, aunque sin embargo a causa del preocupante efecto sobre el medio ambiente u otras circunstancias, deben ser evitados, en particular los fluorhidrocarburos y los fluorclorohidrocarburos (FCKW).

Las preparaciones cosméticas, en el sentido de la presente invención, pueden estar también presentes como geles, los cuales, contienen junto con un contenido efectivo de sustancia activa según la invención y los disolventes empleados habitualmente para ello, de preferencia el agua, todavía agentes espesantes orgánicos, por ejemplo, la goma arábica, la goma xantano, el alginato de sodio, los derivados de la celulosa, de preferencia la metilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa o agentes espesantes inorgánicos, como por ejemplo el silicato de aluminio como por ejemplo la bentonita, o una mezcla de polietilenglicol y estearato o diestearato de polietilenglicol. El agente espesante está contenido en el gel por ejemplo en una cantidad entre 0,1 y 30% en peso, de preferencia entre 0,5 y 15% en peso.

A continuación se describen ventajosos ejemplos de ejecución de la presente invención.

Ejemplo 1:

Crema de gel

40

	% en peso
Polímero cruzado acrilato/alquilacrilato de 10 a 30 átomos de carbono	0,40
Acido poliacrílico	0,20
Goma xantano	0,10
Alcohol estearílico	3,00
Alquilbenzoato de 12 a 15 átomos de carbono	4,00
Triglicérido caprílico/cáprico	3,00
Dimetilpolisiloxano cíclico	5,00
Dimeticon polidimetilsiloxano	1,00
Glicérido de glucosido	4,00
Creatina	0,50
Creatinina	0,001
Glicerina	3,00
Hidróxido de sodio	c.s.
Conservante	c.s.
Perfume	c.s.
Agua	Hasta 100,0
Valor del pH ajustado a 6,0	

Mediante la mezcla de los componentes indicados en la tabla se preparó una crema de gel de la composición igualmente indicada. El valor del pH de la crema de gel fue ajustado a continuación a 6,0.

ES 2 392 180 T3

Ejemplo 2:

Crema W/O

	% en peso
Poligliceril-3- diisoestearato	3,50
Glicerina	3,00
Poligliceril-2-dipolihiidroxiestearato	3,50
Glicérido de glucosilo	4,00
Creatina	0,60
Creatinina	0,01
Conservante	c.s.
Perfume	c.s.
Sulfato de magnesio	0,6
Estearato de isopropilo	2,0
Eter de caprililo	8,0
Cetearilisononanoato	6,0
Agua	Hasta 100,0

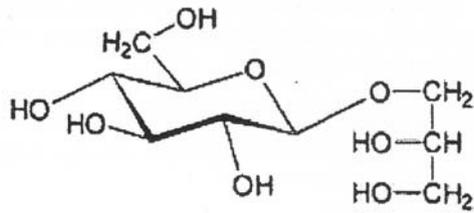
Mediante el mezclado de los componentes indicados en la tabla se preparó una crema de la composición igualmente indicada, a base de una dispersión de agua-en-aceite.

5

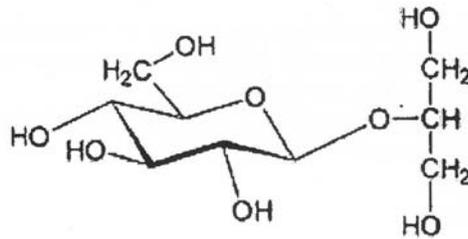
REIVINDICACIONES

1. Combinaciones de sustancias activas, de

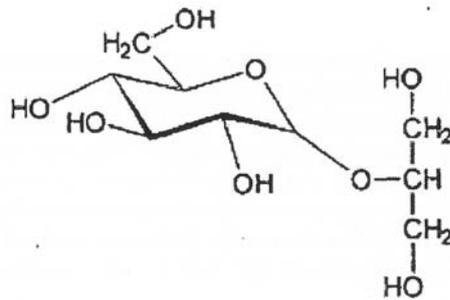
5 (i) uno o varios glicéridos de glucosilo escogidos de las sustancias de fórmula general



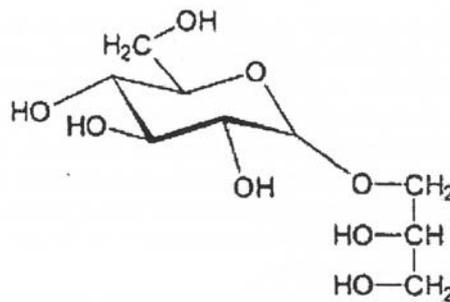
10 y/o de la fórmula general



15 y/o de la fórmula general



y/o de la fórmula general



(ii) creatina y/o creatinina y/o uno o varios derivados de creatina escogidos del grupo formado por el fosfato de creatina, el sulfato de creatina, el acetato de creatina, el ascorbato de creatina y los derivados de creatina esterificados con alcoholes mono o polifuncionales en el grupo carboxilo.

- 5 2. Combinaciones de sustancias activas según la reivindicación 1, en las cuales la relación molar entre uno o
varios glicéridos de glucosilo y la creatina y/o creatinina y/o uno o varios derivados de la creatina escogidos del
grupo formado por el fosfato de creatina, el sulfato de creatina, el acetato de creatina, el ascorbato de creatina,
y los derivados de creatina esterificados con alcoholes mono o polifuncionales en el grupo carboxilo, se escoge
10 en el margen de 100 : 1 hasta 1 : 100, de preferencia, de 50 : 1 hasta 1 : 50, con particular preferencia, de 20 : 1
hasta 1 : 20.
3. Combinaciones de sustancias activas según la reivindicación 1 ó 2, caracterizadas porque como glicérido de
glucosilo se escoge el (2-O-β-D-glucopiranosil)-sn-glicerina.
- 15 4. Preparaciones cosméticas, que contienen combinaciones de sustancias activas según una de las
reivindicaciones 1 - 3.
5. Preparaciones cosméticas según la reivindicación 4, en las cuales uno o varios glicéridos de glucosilo están
presentes en concentraciones de 0,01 - 10,00% en peso, de preferencia, de 0,05 - 5,00% en peso, con
20 particular preferencia 0,1 - 3,00 %, referidos en cada caso al peso total de la composición.
6. Preparaciones cosméticas según la reivindicación 4, en las cuales la creatina y/o la creatinina y/o uno o varios
derivados de creatina escogidos del grupo formado por el fosfato de creatina, el sulfato de creatina, el acetato
de creatina, el ascorbato de creatina y los derivados de creatina esterificados con alcoholes mono o
25 polifuncionales en el grupo carboxilo, está o están presente(s) en concentraciones de 0,01 - 10,00% en peso, de
preferencia, de 0,05 - 5,00% en peso, con particular preferencia de 0,1 - 3,00% en peso, referidos en cada caso
sobre el peso total de la composición.