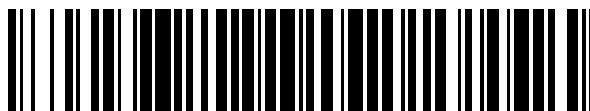


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 129**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/37** (2006.01)  
**A61K 8/68** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2006 E 06848723 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 1962788**

54 Título: **Utilización de ceramidas y derivados de ácido salicílico para despigmentar la piel**

30 Prioridad:

**16.12.2005 FR 0553911**  
**21.12.2005 US 752007 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.03.2013**

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)**  
**14, RUE ROYALE**  
**75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**PELLETIER, PASCALE y**  
**MARION, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 399 129 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Utilización de ceramidas y derivados de ácido salicílico para despigmentar la piel.

La presente invención se refiere a un procedimiento de despigmentación de la piel utilizando unas ceramidas particulares

5 El color de la piel humana depende de diferentes factores y en particular de las estaciones del año, de la raza y del sexo; está principalmente determinada por la naturaleza y la concentración de melanina producida por los melanocitos. Los melanocitos son las células especializadas que, por medio de orgánulos particulares, los melanosomas, sintetizan la melanina. Además, en diferentes periodos de su vida, algunas personas ven aparecer sobre la piel, y más especialmente sobre las manos, unas manchas más oscuras y/o más coloreadas, que confieren a la piel una heterogeneidad. Estas manchas se deben también a una concentración importante de melanina en los queratinocitos situados en la superficie de la piel.

10 Se busca muy en particular la utilización de sustancias despigmentantes tópicas inofensivas que presentan una buena eficacia con vistas a tratar las hiperpigmentaciones regionales por hiperactividad melanocitaria, tales como los melasmas idiopáticos, que sobrevienen durante el embarazo ("máscara de embarazo" o cloasma) o durante una contracepción estro-progestativa, las hiperpigmentaciones localizadas por hiperactividad y proliferación melanocitaria benigna, tales como las manchas pigmentarias seniles denominadas lentigo actínico, las hiperpigmentaciones accidentales, debidas eventualmente a la fotosensibilización o a la cicatrización post-lesional, así como a ciertas leucodermias, tales como el vitíligo. Para estas últimas (pudiendo las cicatrizaciones dar lugar a una cicatriz que da a la piel un aspecto más blanco), a falta de poder repigmentar la piel lesionada, se acaba por despigmentar las zonas de la piel normal residual para dar al conjunto de la piel un color blanco homogéneo.

15 El mecanismo de formación de la pigmentación de la piel, es decir de la formación de la melanina, es particularmente complejo y hace intervenir esquemáticamente las principales etapas siguientes:

Tirosina → Dopa → Dopaquinona → Dopacroma → Melanina

20 La tirosinasa (monofenoldihidroxiifenilalanina: oxígeno oxido-reductasa EC 1.14.18.1) es la enzima esencial que interviene en esta serie de reacciones. Cataliza en particular la reacción de transformación de la tirosina en Dopa (dihidroxiifenilalanina) gracias a su actividad hidroxilasa, y la reacción de transformación de la Dopa en dopaquinona gracias a su actividad oxidasa. Esta tirosinasa actúa sólo cuando está en el estado de maduración bajo la acción de ciertos factores biológicos.

25 Una sustancia es reconocida como despigmentante si actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos en los que se desarrolla la melanogénesis, y/o si interfiere con una de las etapas de biosíntesis de la melanina ya sea inhibiendo una de las enzimas implicadas en la melanogénesis, o bien intercalándose como análogo estructural de uno de los compuestos químicos de la cadena de síntesis de la melanina, cadena que puede entonces ser bloqueada y así asegurar la despigmentación.

30 Las sustancias más utilizadas como despigmentantes son más particularmente la hidroquinona y sus derivados, en particular sus éteres tales como el monometiléter y el monoetiléter de hidroquinona. Estos compuestos, a pesar de que presentan una cierta eficacia, desafortunadamente no están libres de efectos secundarios debido a su toxicidad, lo que puede hacer su uso delicado, incluso peligroso. Esta toxicidad proviene del hecho de que intervienen en unos mecanismos fundamentales de la melanogénesis, matando unas células, corriendo el riesgo entonces de perturbar su entorno biológico y, por consiguiente, obligando a la piel a evacuarlos produciendo unas toxinas.

35 Por tanto, la hidroquinona es un compuesto particularmente irritante y citotóxico para el melanocito, cuya sustitución, total o parcial ha sido considerada por numerosos autores.

40 Se han buscado, por tanto, unas sustancias que no intervengan en el mecanismo de la melanogénesis pero que actúen aguas arriba sobre la tirosinasa impidiendo su activación y que son, debido a esto, mucho menos tóxicas. Se utiliza habitualmente como inhibidor de la activación de la tirosinasa el ácido kójico que compleja el cobre presente en el sitio activo de esta enzima. Desafortunadamente, este compuesto es inestable en disolución, lo que complica un poco la fabricación de la composición.

45 El documento JP-A-2005-002021 describe unas composiciones cosméticas despigmentantes que comprenden la ceramida de tipo 2 de la compañía Séderma o la ceramida III de la compañía Cosmo Pharm.

50 En un documento de la compañía DEGUSSA GOLDSCHMIDT Personal care, relativo a la ceramida IIIA (<http://www.archive.org/web/20040511031654/centerchem.com/pdfs/COSMETICS+CATALOGUE>) se describe el uso de ceramida IIIA en unas composiciones despigmentantes.

El documento WO 2005/063688 A describe unas composiciones despigmentantes que contienen unos derivados de esfingolípido-rucinol.

El documento WO 2004/045573 describe una composición despigmentante que contiene la N-acetilfitoesfingosina.

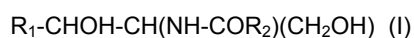
El documento EP-A-0919226 describe una composición despigmentante que comprende un derivado salicilato de fitoesfingosina.

El documento EP-A-0662319 describe unas composiciones cosméticas que comprenden la N-oleoil-dihidroesfingosina y un principio activo antienvjecimiento tal como el ácido n-octanoil-5-salicílico.

5 Subsiste la necesidad de un nuevo procedimiento de despigmentación de la piel humana de acción tan eficaz como los conocidos, pero que no tenga sus inconvenientes, es decir que no sea irritante, ni tóxico y/o ni alergénico para la piel.

A este efecto, la solicitante ha descubierto, de manera sorprendente e inesperada, que ciertos compuestos de ceramidas asociados con unos compuestos de ácido salicílico presentaban una buena actividad despigmentante.

10 De manera más precisa, la invención tiene por lo tanto por objeto un procedimiento cosmético para despigmentar y/o aclarar una piel que presente unas manchas de pigmentación, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) siguiente:



15 en la que R<sub>1</sub> designa un radical alquilo de C<sub>11</sub> a C<sub>21</sub>, R<sub>2</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>11</sub>-C<sub>19</sub>, lineal, eventualmente hidroxilado, y estando el grupo hidroxilo en posición alfa del carbonilo, y que puede comprender una o varias insaturaciones etilénicas, en particular una o dos insaturaciones etilénicas, y al menos un agente descamante seleccionado entre el ácido salicílico y sus derivados de fórmula (II) descritos a continuación. El procedimiento es conveniente especialmente para eliminar las manchas pigmentarias oscuras y/o las manchas de senectud, y/o para aclarar la piel tostada.

20 Los compuestos de fórmula (I) utilizados según la invención permiten despigmentar y/o aclarar eficazmente la piel de seres humanos. Están en particular destinados a ser aplicados sobre la piel de individuos que presentan unas manchas de pigmentación oscuras, manchas de senectud, o sobre la piel de individuos que desean combatir la aparición de un color oscuro que proviene de la melanogénesis, por ejemplo tras una exposición a las radiaciones ultravioletas.

25 Para los compuestos de fórmula (I), R<sub>1</sub> designa preferentemente un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub>; R<sub>2</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal, eventualmente hidroxilado, y que puede comprender una o varias insaturaciones etilénicas.

30 Preferiblemente, R<sub>1</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>; R<sub>2</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal, eventualmente hidroxilado, y que puede comprender una o varias insaturaciones etilénicas.

Ventajosamente, R<sub>1</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>; R<sub>2</sub> designa o bien un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal y que puede comprender una o varias insaturaciones etilénicas, o bien un radical hidrocarbonado saturado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal hidroxilado, estando el grupo hidroxilo en posición alfa del carbonilo.

35 Como compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos, se pueden citar la N-oleoil-dihidroesfingosina y la N-2-hidroxipalmitoildihidroesfingosina.

Los compuestos de fórmula (I) utilizados son conocidos en el estado de la técnica, en particular en las solicitudes EP-A-500437 y EP-A-647617.

40 El artículo " Delayed ERK activation by ceramide reduces melanin synthesis in human melanocytes" de Dong-Seok Kim *et al.*, Cellular Signaling, 14 (2002) p 779-785, describe que la N-acetil-D-eritro-esfingosina tiene un efecto sobre la actividad de la tirosinasa de los melanocitos de la piel humana, al contrario de la esfingosina-1-fosfato que no tiene ningún efecto.

La compañía COSMOFERM comercializa la N-linoleoil-fitoesfingosina bajo el nombre de Ceramide IIIA<sup>®</sup>, conocido por tener una acción despigmentante sobre la piel.

45 El término alquilo, en el ámbito de la presente invención, significa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada. Entre los grupos alquilo convenientes para la realización de la invención, se pueden citar en particular los grupos.

La composición utilizada según la invención comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una ceramida que responde a la fórmula (I) tal como se definió anteriormente, y al menos un agente descamante de fórmula (II) tal como se definió anteriormente.

50 En particular, la composición está adaptada para una aplicación tópica sobre la piel. El medio fisiológicamente aceptable será preferentemente un medio cosmético o dermatológicamente aceptable, es decir sin olor, color o aspecto desagradable, y que no genera ningún picor, tirantez o enrojecimiento inaceptables para el usuario.

Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con las materias queratínicas de seres humanos como la piel, las mucosas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

La composición utilizada según la invención puede ser destinada a una aplicación cosmética o farmacéutica, particularmente dermatológica. Preferiblemente, la composición según la invención está destinada a una aplicación cosmética.

La ceramida de fórmula (I) puede estar presente en la composición utilizada según la invención en una cantidad que va del 0,001% al 10% en peso, preferiblemente del 0,01% al 5% en peso, en particular del 0,1% al 2% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición puede entonces comprender todos los constituyentes habitualmente empleados en la aplicación considerada.

Se puede citar en particular el agua, los disolventes, los aceites de origen mineral, animal y/o vegetal, las ceras, los pigmentos, las cargas, los tensioactivos, los activos cosméticos o dermatológicos, los filtros UV, los polímeros, los gelificantes, los conservantes.

Por supuesto, el experto en la materia se preocupará de seleccionar este o estos eventuales compuestos complementarios, y/o sus cantidades, de tal manera que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no sean, o no los sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

La composición utilizada según la invención puede presentarse bajo cualquier forma galénica normalmente utilizada en los campos cosméticos y dermatológicos; pueden estar en particular en forma de una disolución acuosa, hidroalcohólica, eventualmente gelificada, de una dispersión de tipo loción eventualmente bifásica, de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple, de un gel acuoso, de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas o, mejor, unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico.

Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso, y preferiblemente del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los eventuales co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo considerado. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que puede ir del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

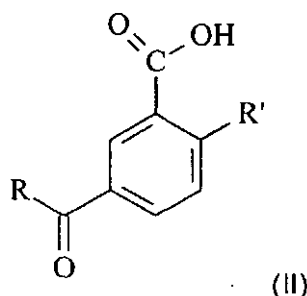
Esta composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma. Puede eventualmente ser aplicada sobre la piel en forma de aerosol. Puede asimismo presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra.

En un aspecto ventajoso de la invención, las composiciones utilizadas pueden comprender además al menos un agente calmante, y/o al menos un agente fotoprotector orgánico y/o al menos un agente fotoprotector mineral.

Por "agente descamante" se entiende el ácido salicílico y sus derivados (entre ellos el ácido n-octanoil-5-salicílico) de fórmula (II) siguiente.

El agente descamante puede estar presente en la composición para el uso según la invención en una cantidad que va del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente que va del 0,1 al 5% en peso, y preferentemente que va del 0,5% al 2% en peso.

Los derivados de ácido salicílico mencionados anteriormente son los compuestos de fórmula (II) siguiente:



en la que:

5 - el radical R designa una cadena alifática que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, saturada, lineal, ramificada o cíclica; una cadena insaturada que tiene de 2 a 22 átomos de carbono que contiene uno o varios dobles enlaces que pueden ser conjugados; un núcleo aromático unido al radical carbonilo directamente o por medio de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que tienen de 2 a 7 átomos de carbono; pudiendo dichos grupos estar sustituidos con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre (a) los átomos de halógeno (b) el grupo trifluorometilo, (c) unos grupos hidroxilo en forma libre o esterificada por un ácido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada por un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo;

10 - así como sus sales, procedentes de una base mineral u orgánica.

15 De manera preferida, el radical R designa una cadena alifática saturada, lineal, ramificada o cíclica que contiene de 3 a 11 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 3 a 17 átomos de carbono y que comprenden uno o varios dobles enlaces conjugados o no; pudiendo dichas cadenas hidrocarbonadas estar sustituidas con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre (a) los átomos de halógeno, (b) el grupo trifluorometilo, (c) unos grupos hidroxilo en forma libre o esterificada por un ácido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada por un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- así como sus sales, obtenidas por salificación por una base mineral u orgánica.

Los compuestos más particularmente preferidos son aquellos en los que el radical R es un grupo alquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub>.

20 Entre los compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos, se pueden citar:

el ácido n-octanoil-5-salicílico (o ácido capriloilsalicílico); el ácido n-decanoil-5-salicílico; el ácido n-dodecanoil-5-salicílico; el ácido n-heptiloxi-5-salicílico, y sus sales correspondientes.

Se utilizará más particularmente el ácido n-octanoil-5-salicílico.

25 Las sales de los compuestos de fórmula (II) se pueden obtener mediante salificación por una base mineral u orgánica. A título de ejemplo de base mineral, se pueden citar los hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreos como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el amoníaco.

Entre las bases orgánicas, se pueden citar las aminas y las alcanolaminas. Las sales cuaternarias, como las descritas en la patente FR 2 607 498, son particularmente interesantes.

30 Los compuestos de fórmula (II) utilizables según la invención están descritos en las patentes US 6,159,479 et US 5,558,871, FR 2,581,542, FR 2 607 498, US4,767,750, EP 378,936, US 5,267,407, US 5,667,789, US 5,580,549, EP-A-570,230.

Se utiliza ventajosamente una composición que contiene la N-oleoildihidroesfingosina y el ácido n-octanoil-5-salicílico. Tal composición presenta un buen rendimiento de despigmentación de la piel, tal como se muestra en el ejemplo 4 comparativo descrito a continuación.

35 Se puede utilizar asimismo una composición que comprende la N-2-hidroxi palmitoildihidroesfingosina y el ácido n-octanoil-5-salicílico.

40 Como agentes calmantes utilizables en la composición utilizada según la invención, se pueden citar: los triterpenos pentacíclicos y los extractos de plantas (por ejemplo: Glycyrrhiza glabra) que los contiene como el ácido β-glicirretínico y sus sales y/o sus derivados (el ácido glicirretínico monoglucurónido, el estearilglicirretinato, el ácido 3-estearoiloxi-glicirrético), el ácido ursólico y sus sales, el ácido oleanólico y sus sales, el ácido betunílico y sus sales, un extracto de Paoenia suffruticosa y/o lactiflora, las sales del ácido salicílico y en particular el salicilato de zinc, los ficosacáridos de la compañía Codif, un extracto de Laminaria saccharina, el aceite de Canola, el bisabolol y los extractos de manzanilla, la alantoína, el Sépivital EPC (diesterfosfórico de vitamina E y C) de Seppic, los aceites insaturados en omega 3 tales como los aceites de rosa mosqueta, de grosella negra, de ecchio, de pescado, unos extractos de plancton, la capriloilglicina, el Seppicalm VG (palmitoilprolina de sodio y Nymphaea alba) de Seppic, un extracto de Pygeum, un extracto de Boswellia serrata, un extracto de Centipeda cunnighami, un extracto de Helianthus annuus, un extracto de Linum usitatissimum, los tocotrienoles, los extractos de Cola nitida, el piperonal, un extracto de clavo, un extracto de Epilobium angustifolium, el aloe vera, un extracto de Bacopa moniera, los fitoesteroles, la cortisona, la hidrocortisona, la indometacina y la betametasona.

50 Los agentes fotoprotectores orgánicos se seleccionan en particular entre los antranilatos; los derivados cinámicos; los derivados de dibenzoilmetano; los derivados salicílicos, los derivados del alcanfor; los derivados de triazina tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4367390, EP863145, EP517104, EP570838, EP796851, EP775698, EP878469, EP933376, EP507691, EP507692, EP790243, EP944624, los derivados de benzofenona; los

5 derivados de  $\beta,\beta$ -difenilacrilato; los derivados de benzotriazol; los derivados de benzalmalonato; los derivados de bencimidazol; las imidazolininas; los derivados bis-benzoazolilo tales como los descritos en las patentes EP669323 y US 2,463,264; los derivados del ácido p-aminobenzoico (PABA); los derivados de metilen-bis-(hidroxifenilbenzotriazol) tales como se describen en las solicitudes US5,237,071, US5,166,355, GB2303549, DE 197 26 184 y EP893119; y los polímeros filtros y siliconas filtros tales como los descritos en particular en la solicitud WO-93/04665; los dímeros derivados de  $\alpha$ -alquilestireno tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649.

10 Los agentes fotoprotectores inorgánicos se seleccionan entre unos pigmentos o también unos nanopigmentos (tamaño medio de las partículas primarias: generalmente entre 5 nm y 100 nm, preferentemente entre 10 nm y 50 nm) de óxidos metálicos recubiertos o no como, por ejemplo, unos nanopigmentos de óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma de rutilo y/o anatasa), de hierro, de zinc, de circonio o de cerio, que son todos unos agentes fotoprotectores UV bien conocidos en sí mismos. Unos agentes de recubrimiento clásicos son, por otra parte, la alúmina y/o el estearato de aluminio. Tales nanopigmentos de óxidos metálicos, recubiertos o no recubiertos, son en particular descritos en las solicitudes de patente EP518772 y EP518773.

15 Los agentes fotoprotectores están generalmente presentes en la composición según la invención en unas proporciones que van del 0,1 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición, y preferentemente que van del 0,2 al 15% en peso con respecto al peso total de la composición.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1: Demostración de la actividad sobre la melanogénesis.

20 Un ensayo biológico ha demostrado la actividad despigmentante de los 2 compuestos siguientes: la N-oleoildihidroesfingosina y la N-2-hidroxi palmitoildihidroesfingosina.

El efecto modulador sobre la melanogénesis de los compuestos ensayados se ha medido según el método descrito en la patente FR-A-2734825, así como en el artículo de R. Schmidt, P. Krien y M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, 1996. Este ensayo se realiza sobre cocultivo de queratinocitos y de melanocitos.

25 Para el compuesto ensayado, se ha determinado la actividad inhibidora sobre la síntesis de la melanina, estimando la relación de la incorporación de tiouracilo con la incorporación de leucina, con respecto al 100% del control (el control corresponde al ensayo realizado sin ningún compuesto a ensayar). Se han determinado los valores de IC50 (concentración para la cual el 50% de la síntesis de la melanina está inhibida).

30 Se ha efectuado asimismo el ensayo con la arbutina y el lucinol (2-butyl-benceno-1,3-diol), que son unos compuestos despigmentantes conocidos.

Los resultados están reunidos en la tabla siguiente:

	IC50 ( $\mu$ M)
N-oleoildihidroesfingosina	0,1
N-2-hidroxi palmitoildihidroesfingosina	0,1
Arbutina	209
Lucinol	2

Los 2 compuestos ensayados son muy eficaces para inhibir la melanogénesis.

Ejemplo 2 comparativo

35 Se ha preparado una composición despigmentante que contiene los ingredientes siguientes:

Trietanolamina	0,5 g
Estearato de sacarosa (Tegosoft® PSE 141 G de Goldschmidt)	3 g
Ácido mirístico	0,03 g
N-2-hidroxi palmitoildihidroesfingosina	1 g
Ácido palmítico	0,44 g

## ES 2 399 129 T3

Ácido esteárico	0,53 g
Aceite de hueso de albaricoque	20 g
Sesquiestearato de metilglucosa (Glucate <sup>®</sup> SS de Noveon)	1 g
Conservantes	cs
Carbómero	0,5 g
Agua	c.s.p 100 g

La composición aplicada sobre una piel que presenta unas manchas de pigmentación permite, después de varias aplicaciones, atenuar las manchas.

Ejemplo 3 comparativo:

Se prepara una composición despigmentante que contiene los ingredientes siguientes:

- agua	csp 100 g
- glicerina	3 g
- conservantes	cs
- Sal disódica del ácido etilendiaminatetracético	0,1 g
- goma de xantana	0,2 g
- polidimetilsiloxano (Fluid DC 200 10 cst de DOW CORNING)	3 g
- conservante	0,05 g
- isoparafina hidrogenada (Parleam de NOF Corporation)	3 g
- vaselina blanca	1 g
- mezcla de monoestearato de glicerilo y de estearato de polietilenglicol (100 OE) (Simulsol 165 de la compañía SEPPIC)	1,4 g
- alcohol cetílico	1 g
- N-oleoildihidroesfingosina	0,01 g
- Octildodecanol	1 g
- polisacárido con el 1% de agua (FUCOGEL 1000 de la compañía SOLABIA)	1 g
- copolímero acrilamida/acrilamido 2-metilpropanosulfonato de sodio en emulsión inversa con el 40% en isoparafina/agua (Sépigel 305 de SEPPIC)	2,4 g
- hialuronato de sodio	0,01 g
- agua	7 g

5 La composición aplicada sobre una piel que presenta unas manchas de pigmentación permite, después de varias aplicaciones, atenuar las manchas.

Ejemplo 4:

10 Se ha preparado una composición 4a según la invención que contiene la asociación de N-oleoildihidroesfingosina y ácido n-octanoil-5-salicílico, una composición 4b, que no forma parte de la invención, que contiene la N-oleoildihidroesfingosina y una composición 4c, que no forma parte de la invención, que contiene el ácido n-octanoil-5-salicílico.

Estas composiciones comprenden los ingredientes siguientes (contenido en % ponderal):

	Ejemplo 4a	Ejemplo 4b	Ejemplo 4c
Sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético	0,15	0,15	0,15
Ácido n-octanoil-5-salicílico	2	-	2
Trietanolamina	0,9	0,5	0,8
Alcohol cetílico	0,4	0,4	0,4
N-oleoildihidroesfingosina	1	1	-
N-lauroilsarcosinato de isopropilo	10	10	10
Conservantes	cs	cs	cs
Copolímero ácido acrílico/metacrilato de estearilo (Carbopol 1382 de NOVEON)	0,5	0,5	0,5
Copolímero acrilamida/acrilamido-2-metilpropanosulfonato de sodio en emulsión inversa al 40% (Simulgel 600 de SEPPIC)	1	1	1
Ciclohexasiloxano	5	5	5
Etanol	5	5	5
Glicerina	3	3	3
Mezcla de estearato de glicerilo y de PEG-100 estearato (ARLACEL® 165 FL de Uniqema)	0,3	0,3	0,3
Agua	csp 100	csp 100	csp 100

Se han evaluado las propiedades despigmentantes de estas composiciones en un panel de 18 personas que tienen una piel asiática. Para cada persona, la dosis eritemal mínima (DEM) se ha determinado de manera conocida.

- 5 Sobre cada antebrazo de una persona, se han determinado 2 zonas de 2,25 cm<sup>2</sup> de tamaño (1,5 x 1,5 cm).
- Con la ayuda de un muestrario de 52 colores, que corresponden a unos colores de piel diferentes y para los cuales está cuantificado cada parámetro de claridad C\* y de ángulo de color h en el espacio colorimétrico CIE 1976, se determina el color del muestrario que se acerca al color presentado por cada zona del antebrazo. Se anota entonces la claridad C\* del color así evaluado.
- 10 Después, se ha expuesto cada zona a una radiación UV/SSR con una lámpara Solar Simulator, de Oriel. Se ha sometido primero a una radiación UV que corresponde a 2 dosis eritemales mínimas (DEM), y después se ha esperado 2 días, y según el color de la zona de piel irradiada, se ha sometido después a una radiación correspondiente de 1,75 o 2,5 DEM. Esta operación se repite nuevamente 2 días después.
- 15 7 días después de la última radiación UV efectuada, las zonas de la piel presentan una pigmentación, y se mide nuevamente el color de cada zona con la ayuda del muestrario (esta medición esta hecha por lo tanto a T0) y se determina el valor de claridad C\*(T0) correspondiente.
- Se empieza entonces el tratamiento de las zonas de los antebrazos con las composiciones a ensayar para evaluar su acción despigmentante.
- 20 En 3 de las 4 zonas totales, se ha aplicado una cantidad de 9 µg de una de las composiciones 4a, 4b, 4c (por lo tanto, se aplica una sola composición sobre una zona) y la cuarta zona no se trata.
- Las composiciones son así aplicadas 2 veces por día (por la mañana y por la noche) durante 6 semanas.
- Al final de 6 semanas (T6) de tratamiento, se mide nuevamente el color de cada zona tratada con la ayuda del muestreo. Se determina así el valor de la claridad correspondiente C\*(T6) y se compara con la claridad C\*(T0) medida a T0 antes de la aplicación de los productos.



## ES 2 399 129 T3

Se calcula la media de los valores obtenidos antes y después del tratamiento y se compara con un ensayo estadístico Anova.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

	Ej. 4c	Ej. 4b	Ej. 4a	Zona control (no tratada)	Probabilidad: según el ensayo Anova
$\Delta C^*(T6 - T0)$	$-1,7 \pm 1,2$	$-1,8 \pm 1,1$	$-2,5 \pm 1,1$	$-0,7 \pm 1,2$	$< 0,001$

5 Los resultados obtenidos son muy significativos ya que  $p < 0,001$ .

Los resultados obtenidos muestran que la composición 4a que contiene la asociación de N-oleoildihidroesfingosina y ácido n-octanoil-5-salicílico permite obtener un resultado de aclarado de la piel más importante que los obtenidos con la composición 4b que contiene la N-oleoildihidroesfingosina y con la composición 4c que contiene el ácido n-octanoil-5-salicílico.

10 El resultado de aclarado obtenido con la composición 4b es asimismo mayor que el obtenido con la composición 4c.

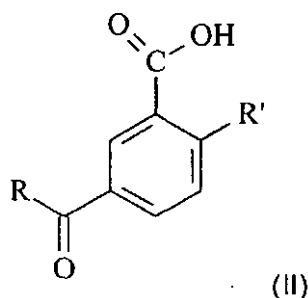
La asociación de N-oleoildihidroesfingosina y de ácido n-octanoil-5-salicílico presenta por lo tanto una mejor actividad despigmentante.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento cosmético no terapéutico para despigmentar y/o aclarar una piel que presenta unas manchas de pigmentación que comprende la aplicación sobre la piel de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) siguiente:



en la que R<sub>1</sub> designa un radical alquilo de C<sub>11</sub> a C<sub>21</sub>, R<sub>2</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>11</sub>-C<sub>19</sub>, lineal, eventualmente hidroxilado, y estando el grupo hidroxilo en posición alfa del carbonilo, y que puede comprender una o varias insaturaciones etilénicas, en particular una o dos insaturaciones etilénicas, y al menos un agente descamante seleccionado entre el ácido salicílico y los compuestos de fórmula (II) siguiente:



en la que:

- el radical R designa una cadena alifática que tiene de 2 a 22 átomos de carbono, saturada, lineal, ramificada o cíclica; una cadena insaturada que tiene de 2 a 22 átomos de carbono que contiene uno o varios dobles enlaces que pueden ser conjugados; un núcleo aromático unido al radical carbonilo directamente o por medio de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que tienen de 2 a 7 átomos de carbono; pudiendo dichos grupos estar sustituidos con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, seleccionados entre (a) los átomos de halógeno (b) el grupo trifluorometilo, (c) unos grupos hidroxilo en forma libre o esterificada por un ácido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada por un alcohol inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo;

- así como sus sales, procedentes de una base mineral u orgánica.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque R<sub>1</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>; R<sub>2</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal, eventualmente hidroxilado, y comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R<sub>1</sub> designa un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub>; R<sub>2</sub> designa o bien un radical hidrocarbonado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal y comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas, o bien un radical hidrocarbonado saturado de C<sub>13</sub>-C<sub>19</sub> lineal hidroxilado, estando el grupo hidroxilo en posición alfa del carbonilo.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el compuesto de fórmula (I) es la N-oleoildihidroesfingosina o la N-2-hidroxi-palmitoildihidroesfingosina.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el radical R es un grupo alquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub>.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición comprende ácido n-octanoil-5-salicílico.