

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 691**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2003 E 03740688 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1505953**

54 Título: **Nuevas composiciones de uso cutáneo a base de polioles-glucósidos**

30 Prioridad:

07.05.2002 FR 0205681

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

10.10.2014

73 Titular/es:

**SOCIETE D'EXPLOITATION DE PRODUITS POUR
LES INDUSTRIES CHIMIQUES, S.E.P.P.I.C.
(100.0%)
75, QUAI D'ORSAY
75321 PARIS CEDEX 07, FR**

72 Inventor/es:

**STOLTZ, CORINNE;
BOITEUX, JEAN-PIERRE;
MILIUS, ALAIN;
ROLLAND, HERVÉ;
TABACCHI, GUY y
GARCIA, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 505 691 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevas composiciones de uso cutáneo a base de polioles-glucósidos

La presente invención tiene por objeto nuevas composiciones de uso tópico a base de xilitil glucósido.

5 La invención encuentra aplicación preferentemente en el ámbito cosmético, pero también en el ámbito dermo-farmacéutico o farmacéutico, en el ámbito de la industria textil por Ejemplo para el tratamiento de fibras textiles sintéticas o naturales tejidas o tricotadas, o también en el ámbito de la industria papelera por Ejemplo para la fabricación de papel de uso sanitario o doméstico.

10 La expresión “de uso tópico” utilizada en el marco de la presente descripción se entiende, por lo tanto, en su acepción más amplia, para designar cualquiera de las aplicaciones directas (como en el caso de un producto cosmético, dermo-farmacéutico o farmacéutico) o indirectas (como en los casos de fibras textiles o de papel) de una composición sobre la piel, o las mucosas.

En sus aplicaciones directas sobre la piel, la invención contempla más específicamente composiciones que permiten mejorar la integridad de la piel obteniendo un confort cutáneo.

15 Por la expresión composición o sustancia susceptible de mejorar “la integridad de la piel” se designa cualquier composición o sustancia que presenta propiedades hidratantes que resultan, en particular, de una aptitud de reforzar la tasa hídrica epidérmica favoreciendo, en particular, la síntesis de los glicosaminoglicanos y/o propiedades reestructurantes, que resultan, en particular, de una aptitud de aumentar la cohesión celular de la piel por estímulo de la síntesis de las ceramidas epidérmicas.

20 Se sabe que las composiciones cosméticas contienen generalmente sustancias hidratantes, tales como en particular los polioles, los polioles etoxilados o las proteínas hidrolizadas.

Entre los polioles, está el glicerol (poliol que incluye a tres grupos hidroxilos) que presenta el poder hidratante más elevado. Sin embargo, se constató que a elevada dosis, éste puede causar algunas irritaciones de la piel y de las mucosas en personas especialmente sensibles.

25 La búsqueda de nuevas sustancias hidratantes, mejor toleradas que el glicerol, condujo, en particular, a la utilización de algunos de sus derivados tales como en particular sus acetales que resultan de la condensación con un azúcar reductor.

Estos derivados que presentan efectivamente una mejor tolerancia cutánea que el glicerol se caracterizan sin embargo por un poder hidratante generalmente inferior a éste.

30 Entre los acetales de glicerol, los productos de acetalización del glicerol y de la glucosa descritos en el documento EP0770378 parecían hasta la fecha presentar el mejor compromiso entre poder hidratante y tolerancia cutánea.

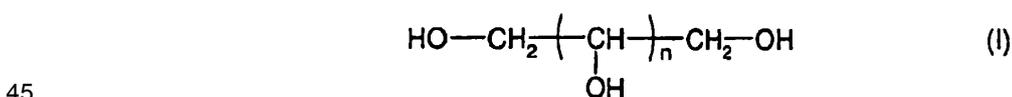
Además, el documento JP63063390 A describe un procedimiento de preparación por vía enzimática del manosil eritritol, su actividad de retención de la hidratación cutánea.

35 Se descubrió de manera inesperada, y esto constituye el fundamento de la presente invención, que los glucósidos obtenidos por acetalización de algunos polioles que contienen 5 funciones hidroxilos, presentan mejores propiedades hidratantes que los productos descritos en el documento EP0770378, teniendo al mismo tiempo una tolerancia cutánea idéntica.

Este descubrimiento es un tanto más sorprendente, que va contra una opinión anterior, puesto que el experto en la técnica sabe que el poder hidratante de los polioles disminuye cuando el número de funciones hidroxilos aumenta.

40 Además se observó, de una manera totalmente sorprendente, que los glucósidos citados anteriormente presentan propiedades reestructurantes notables, que se traducen, en particular, en una mejor aptitud a aumentar la cohesión celular de la piel que el glicerol.

Así, según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto de nuevas composiciones de uso tópico, caracterizadas por que contienen una cantidad eficaz de un poliol-glucósido obtenido por acetalización del xilitol de fórmula:



en la cual n es un número entero igual a 3 con la glucosa.

La expresión “cantidad eficaz” utilizada en el marco de la presente solicitud significa una cantidad suficiente para

proporcionar a la composición una actividad hidratante y/o reestructurante de la epidermis.

El xilitil glucósido constituye el compuesto empleado en el marco de la invención.

Las composiciones de uso tópico según la invención se pueden utilizar en numerosos ámbitos.

5 Según una característica particular, estas composiciones se elegirán entre una composición cosmética, una composición dermo-farmacéutica, una composición farmacéutica, una composición de impregnación para toallitas húmedas.

Según un segundo aspecto, la presente invención tiene por objeto la utilización tal como se define en la reivindicación 4 ó 5.

10 El poliol-glucósido, cuya utilización se preconiza según la presente invención, para la realización de composiciones de uso tópico, se puede obtener por diversas vías de síntesis.

Una primera vía, denominada "síntesis one-pot" (síntesis en una sola operación), consiste en introducir un azúcar reductor y un poliol de fórmula (I) o (II) en un reactor, según una relación estequiométrica controlada, y en someter esta mezcla a una reacción de acetalización en condiciones de temperatura y de presión parcial predeterminadas en presencia de un sistema catalítico ácido.

15 Los componentes de este sistema catalítico ácido se elegirán generalmente entre los ácidos sulfúricos, clorhídricos, fosfóricos, nítricos, hipofosforosos, metano-sulfónico, para-tolueno sulfónico, trifluoro-metano sulfónico y las resinas intercambiadoras de iones ácidos.

Habitualmente, la reacción de acetalización se realizará a una temperatura de 70 a 130°C, bajo una presión de 300 a 20 mbares.

20 Una segunda vía de síntesis consiste en:

a) someter el poliol de fórmula (I) a una deshidratación, en presencia de un sistema catalítico ácido, a una temperatura comprendida entre 70°C y 130°C, bajo vacío parcial, con eliminación concomitante del agua formada durante la reordenación intramolecular sufrida por el poliol; luego

25 b) acetalizar el poliol deshidratado así obtenido por dispersión de la glucosa en el medio de la reacción y por mantenimiento de éste a una temperatura comprendida entre 80°C y 130°C, bajo vacío parcial.

El sistema catalítico ácido utilizado en esta segunda vía de síntesis puede ser idéntico al mencionado para la primera vía.

Una tercera vía de síntesis por trans-acetalización consiste en:

30 a) preparar butil-glucósido por reacción entre el butanol y la glucosa en presencia de un sistema catalítico ácido, a una temperatura comprendida entre 90°C y 105°C, bajo vacío parcial, con eliminación concomitante del agua formada en la reacción; y

b) añadir un poliol de fórmula (I) al medio de la reacción así obtenido, con evacuación por destilación bajo vacío del butanol residual, del butanol formado durante la reacción de trans-acetalización, y el agua eventualmente generada durante la reordenación intramolecular de dicho poliol.

35 El poliol-glucósido útil en el marco de la presente invención es un producto estable e hidrosoluble.

Por lo tanto, se puede incorporar en cualquier tipo de formulación destinada a un uso tópico, o bien también en todo tipo de soporte destinado a estar en contacto con la piel (papel, toallita, textil, dispositivo transdérmico, etc.).

40 En particular, este producto se puede formular bajo la forma de una solución, de una emulsión o de una microemulsión del tipo agua en aceite (Ag/Ac) o aceite en agua (Ac/Ag), de una emulsión múltiple de tipo agua en aceite en agua (Ag/Ac/Ag) o aceite en agua en aceite (Ac/Ag/Ac), de un gel, de una hidro-dispersión, de bastoncillo sólido, de pomada, de aerosol o también bajo forma anhidro tal como un polvo.

Este producto se puede también encapsular, por Ejemplo en tramas de colágeno u de otras sustancias de encapsulación usuales, tales como, por Ejemplo, en forma de encapsulaciones de celulosa, en gelatina, en matrices de cera o en liposomas.

45 El poliol-glucósido útil en el marco de la presente invención presenta propiedades hidratantes notables y permite en particular reforzar la tasa hídrica epidérmica y favorecer la síntesis de los glicosaminoglicanos.

El poliol-glucósido útil en el marco de la presente invención presenta también propiedades reestructurantes notables y permite en particular aumentar la cohesión celular de la piel. Los lípidos epidérmicos representan de 10 a 12% del

peso de la epidermis seca. Intervienen en la permeabilidad del *stratum corneum*, en el fenómeno de descamación y en la regulación de los flujos hídricos cutáneos. Las ceramidas son los componentes lipídicos esenciales del *stratum corneum*, en particular, la ceramida 1, la ceramida 3, la ceramida 2, la ceramida 4, la ceramida 5 y la ceramida 6. Más concretamente, se observan algunas modificaciones de la cantidad y de la distribución de las ceramidas en un gran número de patologías cutáneas, en particular aquellas asociadas a desórdenes de la queratinización y de la hidratación cutánea: psoriasis, dermatosis atípica, ictiosis, síndrome Sjogren-Larsson, xerosis y eczema.

Las nuevas composiciones que contienen el poliol-glucósido útil en el marco de la presente invención permiten aumentar de manera significativa la neosíntesis de las ceramidas epidérmicas, más concretamente de la ceramida 1 y de la ceramida 2. Este aumento presenta un carácter sorprendente en el sentido que no se observa en condiciones experimentales idénticas con el glicerol.

Por lo tanto, este producto se puede utilizar en cualquier tipo de aplicación donde se busca una acción hidratante y/o reestructurante de la epidermis, por Ejemplo para los cuidados de la cara o del cuerpo. Se puede también utilizar en sistemas acuosos o composiciones de tensioactivos destinadas a la limpieza de la piel y al lavado del cabello.

El poliol-glucósido útil en el marco de la presente invención se utiliza generalmente solo o en asociación con otros principios activos en una dosis de aproximadamente 0,01% a 30% en peso, preferentemente de 0,1 a 10% en peso en formulaciones cosméticas o dermo-farmacéuticas de actividad hidratante y/o reestructurante.

Estas formulaciones pueden ser fórmulas de vocación anti-edad, reestructurante, estimulante, anti-radicales, antioxidante, anticasca, antiacnéico, calmante, antineurotransmisores, anti sustancia P, antialérgica, antidolor, antiestrés, antiarrugas, pro-firmeza, pro-elasticidad, cicatrizante, reafirmante, tensora, reductora, venotónica, drenante, anti-enrojecimiento, inmunomoduladora, maquilladora, revitalizante, o también fórmulas destinadas a mejorar el tono de la piel, a estimular las células o a favorecer la síntesis de las proteínas cutáneas tales como el colágeno o la queratina.

Las formulaciones de actividad hidratante y/o reestructurante de la epidermis que incorpora un poliol-glucósido según la invención podrán ser preparadas por los métodos clásicamente utilizados por el experto en la técnica en el ámbito de la cosmetología, o de la dermo-farmacia.

El poliol-glucósido según la invención es especialmente útil para las pieles fatigadas ya que aportan los elementos necesarios para el dinamismo celular y para el mantenimiento de las funciones cutáneas. Por otro lado, estimula la regeneración celular, permitiendo a la piel encontrar resplandor y frescura.

Este poliol-glucósido se puede también utilizar en las fórmulas destinadas a mejorar los intercambios celulares, el estado de la unión dermis - epidermis o también en los productos solares, los productos de maquillaje, tales como la barra de labios, pinturas de maquillaje, los polvos o en los productos de tratamiento o de coloración del cabello.

Este poliol-glucósido se puede asociar a todos los tipos de adyuvantes habitualmente utilizados en las formulaciones de uso tópico, en particular cosméticas, o dermo-farmacéuticas tales como, por Ejemplo, los cuerpos grasos, los disolventes orgánicos, los espesantes y gelificantes, los suavizantes, los antioxidantes, los opacificantes, los estabilizantes, los espumantes, los perfumes, los emulsionantes iónicos o no iónicos, las cargas minerales, los agentes secuestrantes, los agentes quelatantes, los conservantes, los filtros químicos o minerales, los aceites esenciales, las materias colorantes, los pigmentos, los activos hidrófilos o lipófilos, las vesículas lipídicas, etc..

Entre los aceites susceptibles de ser asociados a este poliol-glucósido, se pueden citar las parafinas, las isoparafinas, los aceites blancos minerales, los aceites vegetales, los aceites animales, los aceites de síntesis, los aceites de silicona y los aceites fluorados.

Entre las otras materias grasas que se pueden asociar a este producto, se citarán los alcoholes grasos o los ácidos grasos, las ceras y las mantequillas.

Entre los emulgentes que se pueden asociar a este producto, se citarán las composiciones a base de alquilpoliglucósidos y alcoholes grasos descritas en las patentes US5958431, US6353034, US5888482, US6268400 y US5670471.

Entre los agentes gelificantes o espesantes que se pueden asociar a este producto, se citarán los polímeros de origen natural tales como las gomas de xantano, los polisacáridos, los polímeros de origen sintético tales como los polímeros carboxivinílicos (Carbomer TM), los copolímeros acrílicos, las poliacrilamidas u otros polímeros presentados en emulsión inversa y descritos en las patentes US6197287, US6346239, EP1056805, EP1166771, EP1152023, EP1152022, los derivados de azúcares polioxietilenados (metil-glucosa etoxilada), los silicatos mixtos de aluminio-magnesio y de sodio-magnesio.

Entre los agentes espumantes que se pueden asociar a este producto, se citarán las betaínas, las sulfobetainas, los alquilpoliglucósidos, los lipoaminoácidos, los lipopéptidos, el lauril étersulfato de sodio, los alquil sulfatos, los alquil éteres sulfatos, los alquil éteres carboxilatos, los derivados de lipoproteínas, los derivados de proteínas, las imidazolininas y los sulfosuccinatos.

Entre los principios activos que se pueden asociar al poliol-glucósido hidratante de la invención para potenciar sus propiedades, se citará por Ejemplo cualquier principio activo que ya presenta propiedades hidratantes, o bien también los polifenoles, los extractos de uva, los extractos de pino, los extractos de aceituna (tales como, por Ejemplo, el MANOLIVA™), los extractos de orujo, las proteínas N-aciladas, los hidrolizados totales de proteínas N-aciladas, los aminoácidos, los polioles tales como la glicerina o el butilenglicol, la urea, el ácido pirrolidona-carboxílico o un derivado de este ácido, el ácido glicirético, el alfa-bisabolol, los azúcares o los derivados de los azúcares, los polisacáridos o sus derivados, los hidroxiácidos, las vitaminas, los derivados de vitaminas (tales como, por Ejemplo, el SEPIVITAL™), las enzimas, las coenzimas (tales como, por Ejemplo, la Coenzima Q10™), las hormonas u "hormone like" (tales como, por Ejemplo, el Phytoage™), los extractos vegetales tales como los extracto de sandía, los extractos de trébol de agua, extraídos ricos en taninos, los extractos de menta acuática, los extractos de algas de agua dulce o marina, las ceras esenciales, los extractos bacterianos, los minerales tales como, por Ejemplo, el aspartato mixto de potasio y de magnesio, los lípidos tales como las ceramidas o los fosfolípidos, la hidroquinona, la arbutina, el ácido kójico, los principio activos que tienen una actividad antimicrobiana tales como el Lipacide™ C8G, el Lipacide™ UG, el Octopirox™, el Sensiva™ SC50, el Sepicontrol™ A5), los principios activos calmantes descritos en la patente US6296859, los principios activos que tienen una propiedad energética o estimulante (por Ejemplo el PHYSIOGENIL™ o el SEPITONIC™ M3), el pantenol y sus derivados (tales como el SEPICAP™ MP), los minerales (gama de los GIVOBIO™ o también el SEPITONIC™ M3).

La invención será ilustrada por la lectura de los Ejemplos no limitativos siguientes.

EJEMPLO 1: Procedimiento de preparación del xilitil-glucósido

Se introducen 703,0 g de xilitol en un reactor de vidrio de doble camisa, en el cual circula un fluido transmisor térmico, y provisto de una agitación eficaz.

El xilitol se funde a una temperatura de 135°C, y se enfría la pasta viscosa así obtenida a 115°C.

La glucosa se añade entonces progresivamente al medio de la reacción para permitir su dispersión homogénea.

Se añade a la mezcla así obtenida un sistema catalítico ácido constituido de 1,29 g de ácido sulfúrico a 96%.

Se coloca el medio de la reacción bajo una presión parcial de 90 mbares a 45 mbares, y se mantiene a una temperatura de 100°C-105°C durante un tiempo de 4 h 30 min con evacuación del agua formada por medio de un equipo de destilación.

El medio de la reacción se enfría a continuación a 95°C-100°C y se neutraliza por adición de 5 g de sosa a 30%, para llevar el pH de una solución a 1% de esta mezcla a un valor de 5,0.

Las características de la mezcla así obtenida son las siguientes:

Aspecto (visual): cera de color naranja a temperatura ambiente;

pH solución a 1%: 5,0;

xilitol residual: 55,8%;

glucosa residual: < 1%.

EJEMPLO COMPARATIVO: Procedimiento de preparación del gliceril-glucósido

Se introducen 1650,0 g de glicerol en un reactor de vidrio de doble camisa, en el cual circula un fluido transmisor térmico, y provisto de una agitación eficaz.

El glicerol se lleva a 80°C y se dispersan progresivamente 646,0 g de glucosa anhidra hasta la obtención de un medio fluido y homogéneo.

El medio de la reacción se mantiene bajo agitación durante una duración de 30 minutos a 85°C, luego se introducen 4,65 g de ácido sulfúrico a 98%.

El medio de la reacción se lleva entonces a 100°C, puesto bajo presión parcial entre 60 y 30 mbares, y se mantiene durante 4 h con evacuación concomitante del agua formada *in situ* por la reacción.

El medio de la reacción entonces se enfría a aproximadamente 80°C y se neutraliza por una adición de 24 g de una solución de hidróxido de soda a 30% para llevar el pH de una solución a 1% de esta mezcla a un valor de 6,1.

La composición así obtenida presente las siguientes características:

aspecto (visual): líquido de color amarillo viscoso

pH solución a 1%: 6,1

glicerol residual: 42,4%

glucosa residual: < 1%

PUESTA DE RELIEVE DE LAS PROPIEDADES DEL POLIOL-GLUCÓSIDO ÚTIL SEGÚN LA INVENCION

- 5 Se pusieron de relieve las propiedades hidratantes del poliol-glucósido útil en el marco de la invención:
- por una parte, por medida in vivo de la hidratación cutánea en el voluntario sano por medio de un aparato conocido bajo la denominación Hydrascan®; y
 - por otra parte, por medida in vitro del efecto del poliol-glucósido sobre la producción de ácido hialurónico, compuesto de la familia de los glucosamino glicanos capaz de fijar hasta mil de veces su peso en agua.

10 A - Medida in vivo de la hidratación cutánea en el voluntario sano con Hydrascan®

Se midió y se comparó en el hombre el efecto sobre la tasa de hidratación cutánea del poliol-glucósido según la invención, del gliceril-glucósido y de distintos polioles.

a) Principio del método

La tasa de hidratación cutánea se mide con la ayuda del aparato comercializado bajo la denominación Hydrascan®.

- 15 Este aparato, muy conocido por el experto en la técnica, permite medir la transferencia térmica transitoria, parámetro próximo a la efusividad térmica, propiedad que posee un cuerpo de intercambiar el calor con otro cuerpo con el cual se pone en contacto.

Este aparato incluye un micro-efusímetro conectado a un captador flexible y permite producir una onda térmica que se propaga en la epidermis y registrar la variación de la temperatura durante el impulso.

- 20 La regulación del aparato permite medir la tasa de hidratación en tres niveles de profundidad en la epidermis:

Ciclo 1: *stratum corneum* y epidermis superficial;

Ciclo 2: epidermis superficial y epidermis media;

Ciclo 3: conjunto de la epidermis.

- 25 Las medidas realizadas con la ayuda de este aparato permiten, por lo tanto, explorar las capas superficiales de la piel y medir así la tasa de hidratación cutánea del conjunto de la epidermis.

b) Productos ensayados

Los productos ensayados se formularon bajo la forma de gel crema que contiene:

- 3% (peso/volumen) del producto que se debe ensayar;
- 2% (peso/volumen) de SEPIGEL® 305 (poliacrilamida/isoparafina C13-C14/lauret-7);
- 30 - 5% (peso/volumen) de LANOL® 99 (isononanoato de isononil);
- 0,5% (peso/volumen) de SEPICIDE® HB (Fenoxietanol, Metil-, Etil-, Propil-, Butilparaben).

Se utilizó como placebo un gel crema de la misma composición, pero que no contenía ningún producto a ensayar.

Así se midió y se comparó la tasa de hidratación cutánea de los siguientes productos:

Glucosa, xilosa, glicerol, xilitol, eritritol, producto del Ejemplo 1, producto del Ejemplo comparativo.

35 c) Protocolo experimental

El estudio se realiza sobre tres grupos de seis voluntarios de doble ciego, es decir ni el experimentador, ni el voluntario conocen la identidad del producto que se debe ensayar.

Se definen sobre los antebrazos de cada voluntario las cuatro siguientes zonas cutáneas:

- una zona tratada por un poliol-glucósido;
- 40 - una zona tratada por el poliol correspondiente;

- una zona tratada por el placebo común de todos los productos;
- una zona no tratada.

Los productos se aplican de manera tópica a razón de 20 mg/cm², estando las medidas efectuadas 8 h después de aplicación.

- 5 Para evitar variaciones indeseables en las medidas, se colocan los voluntarios durante al menos 30 min en una zona de temperatura controlada (25 °C +/- 2°C) y con higrometría (50% +/- 4%).

La tasa de hidratación se mide con la ayuda del Hydrascan®, sobre cada zona cutánea definida anteriormente; siendo los valores obtenidos para cada uno de los tres ciclos que se registran y se expresan en porcentaje de aumento de la hidratación cutánea con respecto a la zona tratada con el placebo. Estos valores corresponden a la media obtenida para los seis voluntarios.

10

d) Resultados obtenidos

Producto	Tasa de hidratación cutánea medido con el Hydrascan®		
	Ciclo 1: <i>stratum corneum</i> + epidermis superficial	Ciclo 2: epidermis superficial + media	Ciclo 3: conjunto de la epidermis
Glucosa	< 5%	< 5%	< 5%
Xilosa	< 5%	< 5%	< 5%
Glicerol (3 OH)	+ 14%	+ 13%	+ 13%
Eritritol (4 OH)	+ 9%	+ 9%	+ 9%
Xilitol (5 OH)	< 5%	< 5%	< 5%
Ejemplo comparativo	< 5%	< 5%	< 5%
Ejemplo 1	+ 28%	+ 33%	+ 30%

e) Análisis de los resultados-Conclusiones

- 15 Los resultados, recogidos en la tabla anterior, ponen de manifiesto que el glicerol aumenta la tasa de hidratación de las capas superficiales y medias de la epidermis así como del conjunto de la epidermis. El aumento es comparable cualquiera que sea la capa epidérmica estudiada.

En cambio, este aumento se disminuye muy sensiblemente cuando el glicerol se eterifica por la glucosa (producto del Ejemplo comparativo).

La glucosa y la xilosa solas no presentan ninguna eficacia hidratante.

- 20 El xilitol (poliol que presenta cinco grupos hidroxilos) no tiene efecto sobre la tasa de hidratación de las distintas capas de la epidermis. En cambio, el xilitil glucósido (producto del Ejemplo 1) aumenta de manera muy importante la tasa de hidratación de las capas superficiales y media de la epidermis así como del conjunto de la epidermis. El aumento es superior, del orden de 14 a 20%, al obtenido con el glicerol.

- 25 El eritritol (poliol que presenta a cuatro grupos hidroxilos) aumenta la tasa de hidratación de las capas superficiales y media de la epidermis así como del conjunto de la epidermis. Pero el efecto es menos importante que el obtenido con el glicerol.

En conclusión, este estudio:

- muestra el poder hidratante del glicerol y del eritritol y confirma que este poder hidratante disminuye cuando el número de grupos hidroxilos del poliol aumenta;
 - pone de relieve el muy fuerte potencial hidratante del xilitil glucósido y, a un nivel ligeramente menos importante, el del eritritol glucósido. Estos dos potenciales hidratantes son superiores al del glicerol y del gliceril glucósido.
- 30

B - Medida in vitro del efecto de los poliol-glucósidos según la invención sobre la producción de ácido

hialurónico

Para confirmar la actividad hidratante del poliol glucósido según la invención, se midió el efecto de estos productos sobre la tasa de ácido hialurónico. Se sabe en efecto que el ácido hialurónico es un glicoaminoglicano no sulfatado mayoritario que desempeña un papel esencial en la hidratación de la piel, por su capacidad para fijar hasta 1.000 veces su peso en agua.

a) Principio del método

La tasa de ácido hialurónico se mide en cultivos de fibroblastos dérmicos humanos normales.

Las células se incuban, durante 5 días, en presencia de los productos que se deben ensayar solubilizados en el medio de incubación.

Después de esta incubación, se extraen los medios extracelulares, en los cuales el ácido hialurónico se secreta.

Se colorea el ácido hialurónico con la ayuda de un colorante específico, el STAINS ALL ((1-etil-2-[3 (1-etilnafto-[1,2-d]-tiazolin-2-ilideno)-2-metilpropenil]-nafto-[1,2-d]-tiazolium, bromido, proporcionado por SIGMA), que interacciona con este último para producir un cambio de espectro de absorción entre 620 y 660 nm, observado por espectrofotometría. Se realiza una gama de calibración del ácido hialurónico en paralelo.

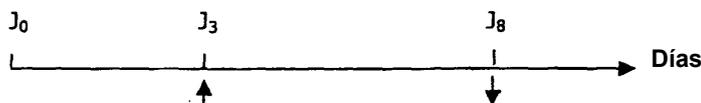
b) Productos ensayados

Los polioles, los poliol-glucósidos se ensayan, en solución acuosa, al 0,01% y 0,1% (p/v).

Los polioles ensayados son el glicerol, el xilitol y el eritritol. Los poliol-glucósidos ensayados son el gliceril-glucósido (producto del Ejemplo comparativo), y el xilitil-glucósido (producto del Ejemplo 1).

c) Protocolo experimental:

Esto se puede resumir por el siguiente esquema:



en el cual J0, J3 y J8 tiene los siguientes significados:

J0: inoculación de los fibroblastos (placas de cultivo 24 pocillos, 15.300 células/pocillo)

J3: incubación de los productos ensayados, diluidos en el medio de incubación de los fibroblastos

J8: extracción de los medios de incubación de los fibroblastos, dosificación del ácido hialurónico

Después de 5 días de incubación en presencia de los productos, se extraen los medios de incubación y se incuban en presencia del STAINS ALL. La reacción colorimétrica es revelada por adición de agua.

La cuantificación se realiza por espectrofotometría para una longitud de onda de 630 nm.

Se realiza en paralelo una gama de calibración del ácido hialurónico (de 0 a 12,5 µg/ml).

Los resultados se expresan en µg/ml de ácido hialurónico extracelular.

d) Resultados obtenidos:

Los resultados que se obtuvieron, expresados en porcentaje de aumento de la cantidad de ácido hialurónico extracelular con respecto al grupo testigo, se recogen en la siguiente tabla:

Producto	Concentración (% p/v)	
	0,01	0,1
Glucosa	< 10%	<10%
Glicerol	< 10%	< 10%

	Concentración (% p/v)	
	Eritritol	< 10%
Xilitol	<10%	< 10%
Producto del Ejemplo comparativo	<10%	< 10%
Producto del Ejemplo 1	+ 158%	+ 161%

e) **Análisis de los resultados - Conclusiones**

Después de 5 días de incubación en presencia de fibroblastos, ninguno de los polioles ensayados aumenta la tasa de ácido hialurónico extracelular.

5 El gliceril-glucósido (producto del Ejemplo comparativo) no aumenta la tasa de ácido hialurónico extracelular.

El xilitil-glucósido (producto del Ejemplo 1), aumenta la tasa de ácido hialurónico extracelular.

Entre los poliol-glucósidos ensayados, el xilitil-glucósido (producto del Ejemplo 1) es el más eficaz.

Los tres polioles ensayados, glicerol, xilitol y eritritol no tienen efecto sobre la tasa extracelular en ácido hialurónico.

10 Entre los poliol-glucósidos ensayados, gliceril-glucósido, y xilitil-glucósido, el xilitil-glucósido aumenta de manera muy señalada la tasa extracelular en ácido hialurónico. Este modelo "in vitro" permite seleccionar el xilitil-glucósido siendo como el producto más interesante; esta clasificación es similar a la obtenida en el ensayo "in vivo".

15 Las propiedades reestructurantes del poliol-glucósido útil en el marco de la invención fueron puestos de relieve por medida "in vitro" del efecto de los poliol-glucósidos, en particular el xilitil-glucósido, sobre la síntesis de la ceramida 1 y de la ceramida 2, compuestos de la familia de los lípidos epidérmicos que desempeñan un papel clave en la función barrera de la piel.

C - Medida "in vitro" del efecto del xilitil-glucósido, según la invención, sobre la síntesis de las ceramidas epidérmicas

20 Para ilustrar el aumento de la cohesión celular de la piel por los poliol-glucósidos, en particular por el xilitil-glucósido según la invención, se midió el efecto de estos productos sobre la síntesis de la ceramida 1 y de la ceramida 2 en comparación con el glicerol y de los compuestos conocidos por el experto en la técnica para aumentar esta síntesis.

a) **Principio del método**

25 El estudio se realiza in vitro en un modelo de explante de piel humana. Los productos, formulados a 3% en un gel crema, se aplican a la superficie de los explantes de piel durante 24 horas. La neosíntesis de los lípidos epidérmicos se estudia por un marcado radioactivo (acetato marcado con carbono 14) de los lípidos neosintetizados seguido de una cromatografía en capa fina para separar los distintos tipos de lípidos y en particular las ceramidas.

b) **Productos ensayados**

- El xilitil-glucósido según el Ejemplo 1 de la invención, formulado a 3% en una gel crema que incluye 2% de Sepigel® 305, 5% de Lanol 99, c.s.p. de agua.
- Glicerol formulado a 3% en el mismo gel crema.
- 30 - El factor de crecimiento epidérmico (EGF), conocido para aumentar la síntesis de las ceramidas, que constituye una molécula de referencia para este ensayo. El EGF se ensaya a 10 ng/ml en el medio de cultivo de los explantes de piel.
- Un placebo que corresponde al gel crema.
- Una formulación comercializada que contiene ácido láctico, que constituye una referencia para el ensayo; 35 siendo el ácido láctico conocido para aumentar la síntesis de las ceramidas.

c) **Protocolo experimental**

40 El estudio se realiza sobre discos de piel humana procedente de cirugía estética (plastia abdominal, mujer caucásica de 35 años de edad). Se realizan unos discos de 8 mm de diámetro con troquel y se disponen sobre recipiente de cultivo dispuestos en pocillos de cultivo que contienen un medio nutritivo apropiado (medio MEM/M199 (¾, ¼, v/v) añadido de penicilina (50 UI/ml), estreptomycin (50 µg/ml), bicarbonato de sodio (0,2% p/v), suero (2%,

v/v) y acetato marcado con carbono 14 (1 μ Ci/ml)).

Los productos se ensayan en aplicación tópica (excepto para el EGF) durante 24 horas.

Después de las 24 horas de incubación, los explantes de piel se aclaran con el tampón fosfato salino. Para cada disco de piel, la dermis es disociada de la epidermis por un choque térmico controlado (1 min a 70°C). Se extraen los lípidos epidérmicos por partición entre una fase orgánica (metanol/cloroformo (1:2)) y una fase acuosa (cloruro de potasio a 0,25 M). Se evapora la fase orgánica a continuación bajo vacío y se recoge el residuo en una mezcla cloroformo/metanol (2:1).

Los distintos lípidos epidérmicos se separan entonces por una cromatografía en capa fina (sílice 60): cloroformo/acetona/metanol (38 :2 :10); cloroformo/acetona/metanol (40 :5 :5); cloroformo/acetato de etilo/éter dietílico/metanol (36 :10 :3 :1). La radiactividad de las fracciones así separadas se contabiliza con un analizador de radiactividad (STORM, AMERSHAM).

Los resultados se expresan en % de variación con respecto al grupo testigo.

d) Resultados obtenidos

Los resultados que se obtuvieron, expresados en porcentaje de aumento de la cantidad de ceramida 1 y de ceramida 2 con respecto al grupo testigo, se recogen en la tabla siguiente:

	EGF	Formulación con ácido láctico	Xilitil-glucósido según el Ejemplo 1	Glicerol	Placebo
Ceramida 1	166,1%	158,5%	295,7%	114,9%	174,6%
Ceramida 2	152,3%	125,6%	236,5%	151,7%	169,9%

e) Análisis de los resultados-Conclusión

- La utilización del xilitil-glucósido en el gel crema aumenta de manera significativa la neosíntesis de las ceramidas 1 y 2, la cual no se observa en presencia del glicerol y del placebo en el mismo esquema de formulación.
- El EGF y la formulación que contiene ácido láctico, conocidos por el experto en la técnica como que poseen una acción sobre el aumento de la neosíntesis de las ceramidas 1 y 2, actúan, pero de manera menos eficaz que la composición resultante del Ejemplo 1 de la invención.

Estos efectos sobre las ceramidas son significativos de un efecto reestructurante del xilitil-glucósido sobre la barrera cutánea, lo que está, por otra parte, de acuerdo con las medidas de hidratación realizadas in vivo en las distintas capas de la epidermis. Estos resultados están en adecuación con los efectos hidratantes a largo plazo del xilitil-glucósido.

PUESTA EN EVIDENCIA DE LA TOLERANCIA CUTÁNEA DEL POLIOL-GLUCÓSIDO ÚTIL SEGÚN LA INVENCION

La tolerancia cutánea de los distintos polioli-glucósidos fue evaluada por un estudio de "evaluación cutánea de la irritación cutánea aguda", realizada por una sociedad independiente de asesoramiento-peritaje farmacéuticos y cosméticos.

Las medidas de Índices de Irritación Primaria Cutánea (Ipc), llevadas según el mismo protocolo, se contienen en el siguiente cuadro:

Producto	IRRITACIÓN	
	Índice Ipc	Clasificación
Xilitil-Glucósido (Ejemplo 1)	0	No irritante
Gliceril-Glucósido (Ejemplo comparativo)	0	No irritante

Cada compuesto estudiado se clasifica, habida cuenta los resultados obtenidos en las condiciones experimentales elegidas, en no irritante para la piel, en referencia al baremo propuesto en el protocolo descrito en el *Diario Oficial de la República Francés del 21 de febrero de 1982*.

Estas nuevas composiciones a base del poliol-glucósido (Ejemplo 1) no inducen por lo tanto modificación de la tolerancia cutánea con respecto al Ejemplo comparativo relativo al estado de la técnica anterior.

Se darán ahora algunos Ejemplos de composiciones de actividad hidratante según la invención.

EJEMPLO 3: LECHE CORPORAL HIDRATANTE

Fórmula

A	Agua	C.S.P. 100%
	FUCOGEL	3,00%
	MICROPEARL™ M305 (Metilmetacrilato crosspolimer)	5,00%
	Activo hidratante	3,00%
	MONTANOV™ L (C14-22 Alcohol & C12-20 Alquil glucósido)	4,00%
B	LANOL™ 99 (isononanoato de Isononil)	4,00%
	SIMULGEL™ EG (sodio acrilato sodio acriloldimetil taurato copolímero/Isohexadecano/Sorbitan oleato)	1,00%
C	DC345 (ciclometicona)	12,00%
D	Perfume	C.S.
	SEPICIDE™ HB	0,30%
	(Fenoxietanol/Metilparaben/Etilparaben/Propilparaben Butilparaben)	
	SEPICIDE™ CI (Imidazolidinil urea)	0,20%

5 **Modo operativo:**

- calentar las fases grasas y acuosas (B y A) de manera separada a 75°C-80°C
- emulsionar B en A bajo agitación con una turbina de rotor y estator
- añadir C y mantener bajo fuerte agitación durante algunos minutos
- enfriar bajo agitación moderada

- 10 - añadir D a 30°C

EJEMPLO 4: GEL-CREMA HIDRATANTE

Fórmula

A	Agua	C.S.P. 100%
	Glicerina	2,50%
	MICROPEARL™ M305	1,00%
	SEPICIDE™ CI	0,20%
	Activo hidratante	2,00%
B	SIMULGEL™ EG	1,00 %
C	LANOL™ 99	5,00%
	DC345	2,50%
	SEPICIDE™ HB	0,30%

Fórmula

Perfume	C.S.
---------	------

Modo operativo:

- 5
- dispersar a temperatura ambiente el Micropearl™ M305 en la mezcla de agua, glicerol, activo hidratante, Sepicide™ CI
 - añadir la fase A preparada según el método mencionado más arriba, sobre B de manera progresiva homogenizando la preparación después de cada adición bajo agitación moderada
 - añadir C en el gel anteriormente preparado.

Características: Aspecto: gel blanco brillante; pH = 6,2;

EJEMPLO 5: AGUA CORPORAL ENERGIZANTE HIDRATANTE

Fórmula:

A	Perfume	C.S.
	ORAMIX™ CG 110	2,50%
	SEPICIDE™ HB	0,50%
B	Glicerina	1,00%
	Activo hidratante	1,00%
	SEPITONIC™ M3	1,00%
	SEPICIDE™ CI	0,30%
	Agua	C.S.P. 100%

Modo operativo:

- 10
- solubilizar el perfume y el SEPICIDE™ HB en el ORAMIX™ CG 110 para preparar A
 - añadir los ingredientes de B en el orden indicado a temperatura ambiente bajo agitación moderada.

Características: Aspecto: líquido límpido translúcido e incoloro; pH = 5.

EJEMPLO 6: GEL DUCHA ENERGIZANTE

Fórmula

A	Activo hidratante	3,00%
	SEPICIDE™ HB	0,30%
	Perfume	C.S.
	MONTANOX™ 81 (polisorbato 81)	2,00%
B	PROTEOL™ OAT (sodio lauroil OAT aminoácidos)	5,00%
	Sodio lauril éter sulfato a 28%	45,00%
	SEPITONIC™ M3	1,00%
	SEPICIDE™ CI	0,30%
	Agua	C.S.P. 100%
	MONTALINE™ C40 (cloruro de Cocamidopropilalbetainamida MEA)	5,00%
	cloruro de sodio	0,75%

Fórmula

	ácido láctico	C.S. pH
--	---------------	---------

Modo operativo:

- mezclar los ingredientes de la fase A a temperatura ambiente, bajo agitación moderada
- añadir los ingredientes de la fase B en el orden indicado en las mismas condiciones operativas.

Características: Aspecto: gel límpido; pH = 6,5.

5 **EJEMPLO 7: ROJO DE LABIO HIDRATANTE**

Fórmula:

A	Aceite de ricino	C.S. 100,00%
	Cera alba (bee wax)	7,50%
	Cera de Candelilla	7,50%
	Cera microcristalina	15,00%
	SEPIFEEL™ ONE	3,00%
	(Palmitoilprolina/Magnesio palmitoilglutamato/sodiopalmitoilsarcosinato-SEPPIC)	
	SEPIlift™ DPHP (DiPalmitoilHidroxiProlina- SEPPIC)	1,00%
	Cetil Alcohol	1,50%
	Isopropil Lanolato	1,00%
	Cetil Ricinoleato	0,80%
	Micropearl™ M 310 (crosslinked PMD, distribuido por SEPPIC)	2,00%
	<i>Butyrospermum Parkii</i> (Manteca de Karité)	3,00%
	<i>Paraffinum liquidum</i>	2,50%
	LANOL™ 1688 (cetearil octanoato-SEPPIC)	2,50%
	Caprílico/Cáprico Triglicérido	4,00%
	Cera de Carnauba	3,50%
	CI 77491	1,40%
	CI 45410-DC red 27	0,10%
	CI 77891 - dióxido de Titanio	11,00%
	Perfluorometil isopropil éter	0,10%
B	MONTANE™ 80	47,50%
	Agua	C.S.
		100,00%
	Activo hidratante	5,00%
	SEPICIDE™ CI	0,20%

Fórmula:

| SEPICIDE™ HB

0,30%

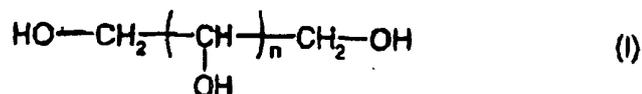
Modo operativo:

5

- la fase A se prepara en un molino tricilíndrico, añadiendo cada compuesto previamente preparado bajo forma fundida.
- la fase B se añade a 80°C bajo agitación moderada hasta la obtención de una dispersión homogénea sobre la fase fundida
- la mezcla se vierte a continuación en moldes adaptados para la puesta en forma.

REIVINDICACIONES

1.- Composiciones de uso tópico, caracterizadas por que contienen una cantidad eficaz de un poliol-glucósido obtenido por acetalización del xilitol de fórmula:

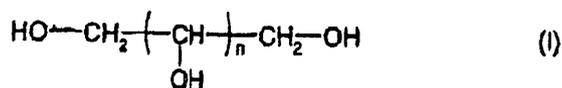


5 en la cual n es un número entero igual a 3, con la glucosa.

2.- Composiciones según la reivindicación la 1 caracterizadas por que se trata de una composición cosmética, una composición farmacéutica, una composición dermo-farmacéutica o una composición de impregnación para toallitas húmedas.

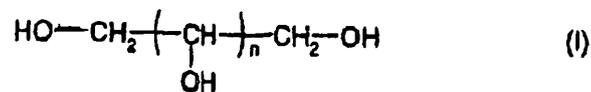
10 3.- Composiciones según la reivindicación 1 ó 2, caracterizadas por que se presenta en forma de solución, de emulsión o de microemulsión del tipo agua en aceite (Ag/Ac) o aceite en agua (Ac/Ag), de emulsión múltiple de tipo agua en aceite en agua (Ag/Ac/Ag) o aceite en agua en aceite (Ac/Ag/Ac), de gel, de hidro-dispersión, de bastoncillo sólido, de pomada, de aerosol o también bajo forma anhidro tal como un polvo.

4.- Utilización como agente de hidratación de las capas superiores de la epidermis, de un poliol-glucósido obtenido por acetalización del xilitol de fórmula:



15 en la cual n es un número entero igual a 3, con la glucosa.

5.- Utilización como agente reestructurante de la epidermis, de un poliol-glucósido obtenido por acetalización del xilitol de fórmula:



20 en la cual n es un número entero igual a 3, con la glucosa.