

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 110**

51 Int. Cl.:

A61Q 5/00 (2006.01)

A61Q 5/02 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12815742 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2794012**

54 Título: **Utilización de polisacáridos sulfatados como agente anticaspa**

30 Prioridad:

20.12.2011 FR 1162109

22.12.2011 US 201161579038 P

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

16.12.2015

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

POTTER, ANNE;

THIBAUT, SÉBASTIEN y

RIBAUT, CHRISTÈLE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 554 110 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 polisacáridos sulfatados como agente anticasca

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de polisacáridos sulfatados particulares como agente anticasca, en particular en el tratamiento cosmético de estados casposos relacionados con la proliferación excesiva de levaduras del género *Malassezia* sobre el cuero cabelludo. La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a eliminar y/o reducir la caspa, en particular las provocadas por levaduras del género *Malassezia*, empleando dichos polisacáridos sulfatados.
- 10 La aparición de caspas, que corresponde a un trastorno descamativo del cuero cabelludo, es desagradable tanto desde el punto de vista estético como por las molestias que provoca (picores, enrojecimientos, etc.), por lo que mucha gente que se enfrente a este problema en grados variables desean deshacerse de él de manera eficaz y definitiva.
- 15 La caspa corresponde a una descamación excesiva y visible del cuero cabelludo, dando como resultado la multiplicación demasiado rápida de las células epidérmicas. Este fenómeno puede ser provocado en particular por microtraumatismos de naturaleza física o química, tales como unos tratamientos capilares demasiado agresivos, condiciones climáticas extremas, nerviosismo, alimentación, fatiga, polución; pero se ha demostrado que los estados casposos resultan generalmente de un trastorno de la microflora del cuero cabelludo, y más particularmente de la colonización excesiva de una levadura que pertenece a la familia de las levaduras del género *Malassezia* (antes denominadas *Pytirosporium ovalo*) y que está naturalmente presente en el cuero cabelludo.
- 20 Para luchar contra la caspa, se conoce el utilizar unos agentes antifúngicos aplicados por vía tópica. Estos agentes pretenden, por su poder antifúngico, eliminar o controlar la multiplicación de una levadura residente del cuero cabelludo, que pertenece al género *Malassezia* y sus variantes (*M. ovalis*, *M. orbiculare*, *M. furfur*, *M. globosa*, etc.).
- 25 Numerosos agentes están reivindicados, conocidos y utilizados para ello, entre los cuales se pueden citar la piritiona de zinc, la piroctona olamina, el disulfuro de selenio. Sin embargo, estos agentes anticasca no son totalmente satisfactorios en términos de eficacia (eficacia inmediata o duración del efecto) y/o en términos de impacto sobre el medio ambiente.
- 30 La presente invención tiene como objetivo proponer unos agentes anticasca no irritantes para la piel y el cuero cabelludo, tan eficaces como los agentes anticasca conocidos, y que tengan al mismo tiempo un impacto más favorable en términos de medio ambiente (baja bioacumulación y buena biodegradabilidad en particular).
- 35 La invención tiene también como objetivo proponer unos principios activos que permitan prevenir la colonización excesiva del cuero cabelludo por *Malassezia sp.*, y en particular limitar el trastorno descamativo relacionado con el metabolismo de las *Malassezia*.
- 40 La solicitante ha encontrado ahora de manera sorprendente que la utilización de algunos polisacáridos sulfatados tales como los definidos a continuación permiten tratar eficazmente los estados casposos, en particular los asociados a la proliferación de levaduras del género *Malassezia*, y remediar los inconvenientes de la técnica anterior.
- 45 Se ha observado que utilizando los polisacáridos sulfatados definidos a continuación, se podía eliminar y/o reducir el número de partículas de caspa, y el trastorno descamativo generado por las *Malassezia* y sus metabolitos, como el ácido oleico.
- 50 La presente invención tiene por lo tanto como objetivo la utilización cosmética de polisacárido sulfatado particular tal como se define a continuación como principio activo para prevenir y/o tratar la caspa del cuero cabelludo.
- 55 La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar la caspa, en particular la provocada por las levaduras del género *Malassezia*, caracterizado por que comprende la aplicación, en el cuero cabelludo, de al menos un polisacárido sulfatado tal como se define a continuación.
- Ventajosamente, la utilización y el procedimiento según la invención se realizan para tratar la caspa que se debe a la proliferación de levaduras del género *Malassezia* sobre el cuero cabelludo.
- 60 Los polisacáridos sulfatados utilizados según la invención se seleccionan entre el sulfato de dextrano y los polisacáridos sulfatados procedentes del alga roja *Porphyridium sp.*
- Ventajosamente, el porcentaje de sulfatación de los polisacáridos puede ir del 1% al 30% en peso, con respecto al peso del polisacárido. Preferentemente, este porcentaje de sulfatación puede ir del 2% al 25% en peso.
- 65 El polisacárido puede ser ventajosamente acetilado. El porcentaje de acetilación puede ir del 0 al 10% en peso

(porcentaje ponderal de unidades acetilo con respecto al peso total del polímero).

El polisacárido utilizado según la invención tiene preferentemente un peso molecular medio en peso comprendido entre 1000 y $20 \cdot 10^5$ Daltons, preferiblemente entre 2000 y $10 \cdot 10^5$ Da, preferiblemente entre 5000 y $5 \cdot 10^5$ Da y más preferiblemente entre 10000 y $1 \cdot 10^6$ Da.

El polisacárido sulfatado utilizado según la invención puede ser el sulfato de dextrano. Se puede utilizar el sulfato de dextrano vendido bajo la denominación comercial "Dextran sulfate 10 sodium salt CG" por la compañía PK chemicals.

El polisacárido sulfatado utilizado según la invención puede ser seleccionado entre los polisacáridos sulfatados procedentes del alga roja *Porphyridium sp*, tal como la vendida bajo la denominación "Alguard[®]" por la compañía Frutarom. La solicitud EP-A-311496 describe en particular un procedimiento de preparación de tales polisacáridos. Estos polisacáridos sulfatados contienen ácido glucurónico, xilosa, glucosa, galactosa sulfatados.

El polisacárido sulfatado utilizado según la invención está ventajosamente presente en una composición cosmética que contiene un medio fisiológicamente aceptable.

Se entiende por medio fisiológicamente aceptable, un medio compatible con los tejidos cutáneos tales como la piel y el cuero cabelludo.

El polisacárido sulfatado utilizado según la invención puede estar presente en la composición cosmética en una cantidad que va del 0,01 al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética, preferentemente que va del 0,05 al 15% en peso, preferiblemente que va del 0,1 al 10% en peso, y más preferiblemente que va del 0,1 al 5% en peso.

El medio fisiológicamente aceptable de la composición puede estar más particularmente constituido de agua y eventualmente de un disolvente orgánico fisiológicamente aceptable seleccionado por ejemplo entre los alcoholes inferiores que comprenden de 2 a 8 átomos de carbono y en particular de 2 a 6 átomos de carbono, como el etanol, el isopropanol, el propanol, el butanol; los polietilenglicoles que tienen de 6 a 80 unidades óxido de etileno y los polioles como el propilenglicol, el isoprenilglicol, el butilenglicol, la glicerina y el sorbitol.

Las composiciones según la invención pueden presentarse en todas las formas galénicas clásicamente utilizadas para una aplicación tópica y en particular en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones aceite en agua (H/E) o agua en aceite (E/H) o múltiple (triple: E/H/E o H/E/H), de geles acuosos, o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas). Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

Además, las composiciones utilizadas según la invención pueden ser más o menos fluidas 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, de un champú.

La composición utilizada según la invención comprende unos adyuvantes habitualmente empleados en el campo cosmético, y en particular seleccionados entre el agua; los aceites; las ceras, los pigmentos, las cargas, los colorantes, los tensioactivos, los emulsionantes; los activos cosméticos, los filtros UV, los polímeros, los espesantes, los polímeros filmógenos, los conservantes, los perfumes, los bactericidas, los absorbentes de olor, los antioxidantes.

Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el campo considerado, y por ejemplo del 0,01 al 20% del peso total de la composición.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, sin por ello limitar su alcance.

Ejemplo 1: Evaluación de la acción anticasca de los polisacáridos sulfatados

Protocolo

Demostración de la regulación de la homeostasis epidérmica por los polisacáridos sulfatados en un modelo de piel reconstruida modificado por un metabolito de la flora del cuero cabelludo

El efecto de la aplicación de polisacáridos sulfatados se ha evaluado en un modelo de piel reconstruida que presenta un trastorno de la homeostasis cutánea que genera la aparición de agregados análogos a caspas.

Este trastorno se obtiene por la aplicación tópica (durante 48 horas) de una solución de propilenglicol/etanol/agua (proporciones en volumen 5/60/35) que contiene un 5% en peso de ácido oleico. Este método se describe en la

5 bibliografía para provocar la formación de caspa en la superficie de la piel humana (Y. M. DeAngelis *et al.*, Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: Malassezia Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity. *J Investig Dermatol Symp Proc* 10:295 -297, 2005). De la misma manera, la aplicación de ácido oleico en muestras de pieles reconstruidas provoca un desequilibrio de la homeostasis cutánea (hiper-proliferación celular y falta de diferenciación terminal) y provoca la formación de agregados en la superficie denominados "pseudo-caspa" similares a la caspa observada en el cuero cabelludo.

a) Recepción de las pieles

10 Las pieles reconstruidas, producidas por la compañía Episkin, se presentan en placas que contienen un medio de crecimiento gelificado (GDA3F de Episkin). Con la recepción, las pieles se colocaron en nuevas cajas "deep-well" que contienen 8,5 ml del medio GDA3F (líquido), después se colocaron en una incubadora a 37°C cuya atmósfera estaba saturada de agua y controlada en CO₂ (5%).

15 b) 5 condiciones estudiadas sobre la piel:

- 1 piel "control": la piel no ha recibido ningún tratamiento

20 - 1 piel "control portador"

- 2 pieles "alteradas por el ácido oleico"

- 2 pieles "control polisacárido sulfatado"

25 - 2 pieles "alteradas por el ácido oleico + aplicación de polisacárido sulfatado"

c) Tratamientos

30 Después de 20 días: Renovación del conjunto de los medios (8,5 ml)

La piel "control" no ha recibido ningún tratamiento. En cada una de las otras pieles, se han aplicado 25 µl de soluciones. El medio portador es una mezcla de popilenglicol/etanol/agua (5/60/35). El polisacárido sulfatado se aplica al 2% en peso en el medio portador.

35 Después de 22 días: detención de los ensayos.

Extracción de las diferentes muestras de pieles. Las muestras de pieles se fotografiaron con la ayuda de una cámara Nikon 5000D y después se extrajeron con la ayuda de una prensa de corte (corte perforado de 12 mm de tamaño), después incluidas en tejido-TEK.

40 El experimento se realizó sobre los 3 lotes de pieles diferentes.

d) Métodos de análisis de los resultados y puntuación

45 Observaciones macroscópicas de la superficie de las muestras y puntuación del estado pseudo-casposo de la piel reconstruida

50 A fin de evaluar el estado de superficie de las muestras, se han observado las pieles reconstruidas fotografiadas y se ha puntuado el estado pseudo-casposo con la ayuda de una escala de medición (tabla siguiente) que define el estado pseudo-casposo en función de la superficie de la muestra recubierta por la pseudo-caspa.

Estado de superficie observado	Puntuación atribuida
Superficie intacta	0
Superficie recubierta por algunas zonas pseudo-casposas	1
Superficie recubierta en más de la mitad por pseudo-caspa	2
Superficie recubierta en totalidad por pseudo-caspa	3

Resultados

55 Ejemplo 1a: polidextrano sulfatado

El polisacárido ensayado es el sulfato de dextrano, vendido bajo la referencia comercial "Dextran sulfate 10 sodium salt CG" por la compañía PK Chemicals.

<i>Condiciones ensayadas sobre la piel</i>	<i>Puntuación de pseudo-caspa</i>
Control	Puntuación 0
Control vehículo	Puntuación 0
Control Polidextrano sulfatado	Puntuación 0
Aplicación oleica	Puntuación 3
Aplicación polidextrano sulfatado + aplicación ácido oleico	Puntuación 0

Ejemplo 1b: polisacárido procedente de Porphyridium

- 5 El polisacárido procedente de Porphyridium está vendido bajo la denominación Alguard® por la compañía Frutarom.

<i>Condiciones ensayadas sobre la piel</i>	<i>Puntuación de pseudo-caspa</i>
Control	Puntuación 0
Control portador	Puntuación 0
Control Porphyridium Alguard	Puntuación 0
Aplicación ácido oleico	Puntuación 3
Aplicación Porphyridium Alguard + Aplicación ácido oleico	Puntuación 0

Ejemplo 1c: carragenano (fuera de la invención)

- 10 Se han evaluado 2 carragenanos diferentes:

Carragenano 1: vendido bajo la denominación SATIAGUM UTC 30 por la compañía Cargill

15 Carragenano 2: vendido bajo la denominación SATIAGUM UTC 10 por la compañía Cargill

<i>Condiciones ensayadas</i>	<i>Puntuación de pseudo-caspa</i>
Control	Puntuación 0
Control portador	Puntuación 0
Control carragenano 1	Puntuación 0
Aplicación ácido oleico	Puntuación 3
Aplicación carragenano 1 + Aplicación ácido oleico	Puntuación 1
Control	Puntuación 0
Control portador	Puntuación 0
Control carragenano 2	Puntuación 0
Aplicación ácido oleico	Puntuación 3
Aplicación carragenano 2 + Aplicación ácido oleico	Puntuación 2

Conclusiones

- 20 Los resultados obtenidos muestran que el tratamiento de la piel con el sulfato de dextrano, el polisacárido procedente de Porphyridium tienen una acción anti-caspa eficaz: no se observa ninguna pseudo-caspa en la superficie de las muestras de piel tratadas por estos polisacáridos sulfatados.

25 La aplicación de los carragenanos 1 y 2 no permiten inhibir totalmente la aparición de "pseudo-caspa" en la superficie de las muestras de piel reconstruida tratadas. No tienen acción anticaspa eficaz.

Ejemplo 2: determinación de la ausencia de actividad antifúngica sobre la cepa *Malassezia*

30 Preparación de la solución de polisacárido sulfatado ensayado al 1% en peso en Leeming y Notman agar modificado (LNm).

Las soluciones iniciales de los productos a ensayar son dos veces más concentradas que la concentración final del ensayo a fin de tener en cuenta la dilución al 1/2 durante la puesta en contacto con la suspensión de *Malassezia*.

35 El ensayo se efectúa sobre las cepas *Malassezia globosa* y *Malassezia restricta*.

Poner en contacto las cepas de *Malassezia* según la tabla siguiente:

ES 2 554 110 T3

	Control de crecimiento	Solución de ensayo
Cepa <i>Malassezia</i>	0,5 ml	0,5 ml
Solución de polisacárido sulfatado		0,5 ml
LNm	0,5 ml	

Agitar y depositar en la superficie del agar LNm la mezcla. Extender con un rastrillo estéril sobre toda la superficie antes de recuperar el excedente.

- 5 Incubar durante al menos 5 días a 30°C.

El efecto antifúngico del polisacárido sulfatado ensayado se evaluó por ausencia de crecimiento de la cepa *Malassezia* ensayada, con respecto al control de crecimiento.

- 10 Las inhibiciones se anotaron de 3 a 0 por apreciación de la densidad del cultivo en la superficie del agar en comparación con el control de crecimiento de la cepa

ANOTACIÓN	INHIBICIÓN	INTERPRETACIÓN
3	100%	Ningún crecimiento
2	75%	Crecimiento < a la caja control
1	25%	Crecimiento < a la caja control
0	0%	Crecimiento comparable a la caja control

Se han obtenido los resultados siguientes:

- 15

% de inhibición		<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>
Control de crecimiento		<i>Cultivo denso</i>	<i>Cultivo denso</i>
Alguard®	1 %	0	0

Los resultados obtenidos muestran que el polisacárido ensayado (Alguard®) no presenta actividad antifúngica en las especies *Malassezia globosa* y *restricta*.

- 20 Ejemplo 3: champú anticaspa

Se prepara un champú anticaspa que comprende los ingredientes siguientes:

Lauriléter sulfato de sodio (2.2 OE) en solución acuosa (TEXAPON AOS 225 UP de COGNIS)	17 g MA
Cocoilbetaína en solución acuosa (DEHYTON AB 30 de COGNIS)	2,5 g MA
Monoisopropanolamida de ácidos de copra (REWOMID V 3203 de GOLDSCHMIDT)	2,0 g
Sulfato de dextrano	0,3 g MA
Conservantes	1,1 g
Perfume	0,5
Agua	CS 100 g

- 25 El champú aplicado sobre el cabello y el cuero cabelludo permite atenuar la aparición de caspa.

Ejemplo 4: loción anticaspa

Se prepara una loción anticaspa que comprende los ingredientes siguientes:

- 30

- Polisacárido sulfatado procedente de alga roja <i>Porphyridium sp</i> ("Alguard®" de Frutarom)	0,3 g de MA
- Conservantes	Cs
- agua	Csp 100 g

La loción aplicada sobre el cabello y el cuero cabelludo permite atenuar la aparición de la caspa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética de polisacárido sulfatado seleccionado entre el sulfato de dextrano, los polisacáridos sulfatados procedentes del alga roja *Porphyridium* sp como principio activo para prevenir y/o tratar la caspa del cuero cabelludo.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, para tratar los estados casposos asociados a la proliferación de levaduras del género *Malassezia* sobre el cuero cabelludo.
- 15 3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el polisacárido sulfatado es el sulfato de dextrano.
- 20 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que el polisacárido sulfatado procede del alga roja *Porphyridium* sp.
- 25 5. Procedimiento de tratamiento cosmético destinado a eliminar y/o reducir la caspa, en particular la provocada por las levaduras del género *Malassezia*, caracterizado por que comprende la aplicación, sobre el cuero cabelludo, de al menos un polisacárido sulfatado tal como se define según una de las reivindicaciones 1 a 4, o de una composición cosmética que contiene dicho polisacárido sulfatado.
6. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que el polisacárido sulfatado está presente en una composición cosmética en una cantidad que va del 0,01 al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.