

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 790**

51 Int. Cl.:

**C07C 43/23** (2006.01)

**C07C 49/245** (2006.01)

**A61K 8/35** (2006.01)

**A61Q 5/00** (2006.01)

**A61K 8/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2012 E 12718286 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2694462**

54 Título: **Utilización como anticaspa de compuestos (etoxihidroxifenil)alquilcetona o etoxihidroalquilfenol**

30 Prioridad:

**01.04.2011 FR 1152804**  
**07.04.2011 US 201161472665 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.01.2016**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, rue Royale**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DALKO, MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 556 790 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 como anticasca de compuestos (etoxihidroxifenil)alquilcetona o etoxihidroxialquilfenol

5 La presente invención se refiere a la utilización de compuestos 4-(3-etoxi-4-hidroxifenil)alquilcetona o 2-etoxi-4-hidroxialquilfenol, susceptibles de ser derivados de vanilina, como agente anticasca, en particular en el tratamiento cosmético de la caspa relacionados a 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 aquellas provocadas por las levaduras del género *Malassezia*, empleando dichos compuestos.

15 Los problemas de caspa afectan a hasta el 50% de la población mundial. Afectan tanto a los hombres como a las mujeres y se perciben como teniendo un impacto psicosocial muy negativo. La aparición de caspa es molesta tanto desde el punto de vista estético como por las molestias que provoca (picores, enrojecimientos, etc.) por lo que muchas personas que se enfrentan a este problema en diversos grados desean librarse de ella de manera eficaz y definitiva.

20 La caspa corresponde a una descamación excesiva y visible del cuero cabelludo, resultante de la multiplicación demasiado rápida de las células epidérmicas y de su maduración anormal. Este fenómeno puede estar provocado, en particular, por unos microtraumatismos de naturaleza física o química, tales como unos tratamientos capilares demasiado agresivos, unas condiciones climáticas extremas, el nerviosismo, la alimentación, la fatiga, la polución; pero se ha demostrado que la caspa resulta generalmente de un trastorno de la microflora del cuero cabelludo, y más particularmente de la colonización excesiva de un hongo que pertenece a la familia de las levaduras del género *Malassezia* (anteriormente denominados *Pytirosporum ovale*) y que está naturalmente presente en el cuero cabelludo.

25 Se han desarrollado numerosos tratamientos anticasca con el principal objetivo de erradicar las levaduras *Malassezia* del cuero cabelludo.

30 El documento CN1513436 divulga unos champús que contienen un aceite resinoso de jengibre como agente anticasca. Así, la actividad de los principales agentes activos anticaspas de hoy en día, tales como la piritiona de zinc, la piroctona olamina o el disulfuro de selenio, se basan principalmente en su propiedad fungicida. 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.

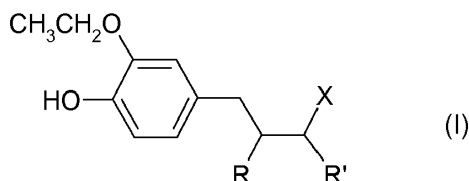
35 La presente invención tiene como objetivo proponer unos agentes anticasca no irritantes para la piel y el cuero cabelludo, tan eficaces como los agentes anticasca conocidos, y que tengan al mismo tiempo un impacto más favorable en términos de medio ambiente (baja bioacumulación y buena biodegradabilidad, en particular) y/o que presenten una buena estabilidad en el tiempo (en particular después del almacenamiento de una composición cosmética que lo contiene, después de 2 meses a temperatura ambiente o a 45°C) y/o que presente buenas propiedades cosméticas tales como una buena tolerancia cutánea.

40 La invención tiene también por objeto proponer unos principios activos que permitan restablecer la ecoflora del cuero cabelludo y prevenir en particular la colonización excesiva del cuero cabelludo por *Malassezia sp.*

45 La solicitante ha encontrado ahora de manera sorprendente que la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) permitía tratar eficazmente la caspa, en particular la asociada a la proliferación de levaduras del género *Malassezia*, y remediar los inconvenientes de la técnica anterior.

50 Se ha observado que empleando los compuestos de fórmula (I) se podía eliminar y/o reducir el número de levadura del género *Malassezia*, la cantidad de caspa, así como los picores y los enrojecimientos sobre el cuero cabelludo.

55 La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización, como agente anticasca, de al menos un compuesto de la fórmula (I):



en la que:

60 - R representa un átomo de hidrógeno, o un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado (alquilo o alquenilo),

lineal o ramificado, de C1-C6;

- R' representa un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado (alquilo o alqueno), lineal o ramificado, de C1-C18, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo;

- C-X representa C=O o CH-OH.

En particular, la invención se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula (I) para tratar la caspa asociada a la proliferación de levaduras del género *Malassezia* sobre el cuero cabelludo.

Preferentemente, R representa H, metilo o etilo.

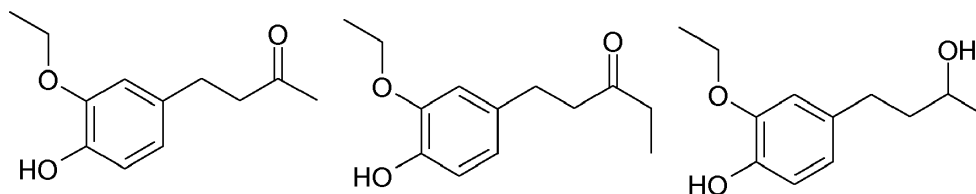
Preferentemente, R' representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado de C1-C6 o insaturado de C2-C6, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo.

Preferentemente, los compuestos responden a la fórmula (I), en la que:

- C-X representa C=O, R=H y R' representa un radical alquilo lineal de C1-C6, eventualmente sustituido con un OH; preferentemente R'=metilo o etilo; o bien

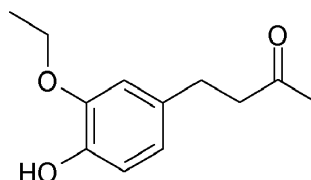
- C-X representa CH-OH, R=H y R' representa un radical alquilo lineal de C1-C6, eventualmente sustituido con un OH; preferentemente R'=metilo o etilo.

Se pueden citar particularmente los compuestos siguientes:



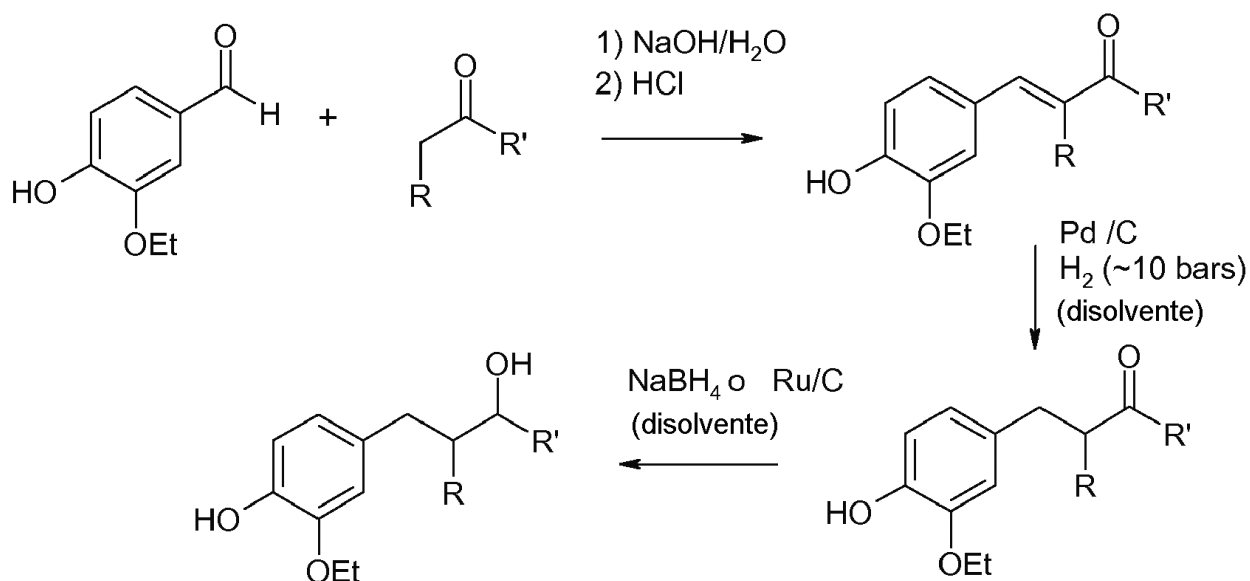
Se puede utilizar por supuesto una mezcla de compuestos de la fórmula (I).

El compuesto particularmente preferido es:



Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados fácilmente por el experto en la materia en base a sus conocimientos generales. Se pueden citar en particular las referencias bibliográficas siguientes: J. Asian Natural Products Research, 2006, 8(8), 683-688; Helv. Chimica Acta, 2006, 89(3), 483-495; Chem. Pharm. Bull., 2006, 54(3), 377-379; y Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14(5), 1287-1289.

Así, se pueden preparar a partir de etilvanilina de la manera siguiente:



Los compuestos de la fórmula (I) con C-X que representan CHOH se pueden obtener por reducción de los compuestos correspondientes, en los que C-X representa C=O, por ejemplo por reducción con Ru/C o NaBH<sub>4</sub>.

5 Los compuestos de la fórmula (I), solos o en mezcla, pueden ser empleados a razón del 0,1 al 10% en peso, en particular del 0,5 al 5% en peso, con respecto al peso de la composición cosmética.

10 Las composiciones cosméticas comprenden un compuesto de la fórmula (I) y un medio cosméticamente aceptable, es decir un medio compatible con las materias queratínicas tales como la piel de la cara o del cuerpo, los labios, el cabello, las pestañas, las cejas y las uñas.

Los compuestos de la fórmula (I) son generalmente utilizados en aplicación tópica.

15 En particular, se pueden utilizar como agentes anticasca en una composición cosmética que puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizada para una aplicación tópica.

20 La composición cosmética utilizada puede ser una composición capilar, que puede ser aclarada o no aclarada. Dicha composición capilar es preferentemente un champú, una crema, una espuma (aerosol o no), una pasta, un gel, una emulsión, una loción, una barra. Preferentemente, la composición cosmética es un champú o un gel.

25 La composición cosmética utilizada comprende en general un medio cosméticamente aceptable. Preferentemente, dicho medio comprende agua y/o uno o varios disolventes orgánicos cosméticamente aceptables. Los disolventes orgánicos se pueden seleccionar entre los monoalcoholes, lineales o ramificados, de C1-C6, tales como el etanol, el isopropanol, el tertio-butanol o el n-butanol; los polioles tales como el glicerol, el propilenglicol, el hexilenglicol (o 2-metil-2,4-pentanodiol), y los polietilenglicoles; los éteres de poliol como el monometiléter de dipropilenglicol; y sus mezclas.

30 Preferentemente, la composición cosmética utilizada comprende una cantidad de disolventes orgánicos que va del 0,05% al 60%, preferentemente del 0,5 al 50%, y mejor aún del 1 al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

35 El medio cosméticamente aceptable puede además, ventajosamente, comprender unos espesantes; unos tensioactivos seleccionados entre los agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfóteros o zwitteriónicos; unos agentes de acondicionamiento; unas siliconas; unos agentes anticaída; unos agentes anticasca diversos; unos agentes oxidantes, unas vitaminas; unas ceras, unos filtros solares, unos pigmentos minerales u orgánicos, coloreados o no coloreados; unos colorantes; unos agentes nacarantes y opacificantes, unos agentes secuestrantes, unos agentes plastificantes, unos perfumes; o unos 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 la composición no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

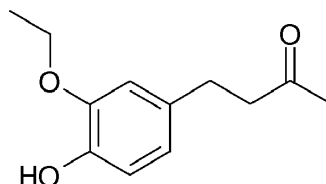
45 La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a eliminar y/o reducir la caspa, en particular la provocada por las levaduras del género *Malassezia*, caracterizado por que comprende la aplicación, sobre el cabello y/o el cuero cabelludo, de al menos un compuesto de la fórmula (I) o bien de una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I). La composición cosmética puede

ser después aclarada o no con agua. Preferentemente, se repite este procedimiento de tratamiento cosmético a razón de al menos dos veces por semana.

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

Ejemplo 1

Compuesto ensayado:



Se prepara una solución al 2% en peso del compuesto a ensayar en "Leeming y Notman modificado líquido (MLNA)" de la siguiente manera: se pesan 0,2048 g del compuesto a ensayar en csp 10 ml de Leeming y Notman modificado líquido; se solubiliza por calentamiento y utilización de ultrasonidos.

Las soluciones del producto a ensayar son dos veces más concentradas que la concentración final del ensayo, a fin de tener en cuenta la dilución durante la puesta en contacto con la suspensión de *Malassezia*.

Una de las soluciones al 2% previamente preparadas se diluye al 1/2 en Leeming y Notman modificado líquido, para obtener al final una concentración de ensayo del 0,5%; la otra solución se utiliza tal cual (al 2%) para obtener al final una concentración de ensayo del 1%.

Se ponen en contacto las cepas *Malassezia* según la tabla siguiente:

	Control de crecimiento	Composición a ensayar
Cepa	0,5 ml	0,5 ml
Solución a ensayar	--	0,5 ml
Medio MLNA	0,5 ml	--

Se agita y se deposita la mezcla en la superficie del agar MLNA. Se extiende con un rastrillo estéril por toda la superficie antes de recuperar el excedente. Se deja incubar durante al menos 5 días a 30°C.

El efecto antifúngico del compuesto se evalúa por la ausencia de crecimiento de la cepa *Malassezia* ensayada. Esta inhibición se evalúa con respecto al control de crecimiento. Las inhibiciones son clasificadas de 0 a 3, por apreciación de la densidad del cultivo en la superficie del agar en comparación con el control de crecimiento, de la siguiente manera:

Clasificación	Inhibición	Interpretación
3	100%	Sin crecimiento
2	75%	Crecimiento < a la caja control
1	25%	Crecimiento < a la caja control
0	0%	Crecimiento comparable a la caja control

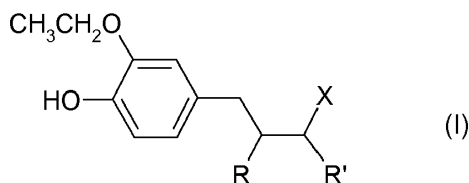
Se obtienen los resultados siguientes:

	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia globosa</i>
Control de crecimiento	Cultivo denso	Cultivo denso
Compuesto ensayado al 1%	3	3
Compuesto ensayado al 0,5%	3	1

El compuesto al 1% inhibe totalmente el crecimiento de las dos cepas de *Malassezia*. Es asimismo muy eficaz al 0,5% sobre *Malassezia restricta* y débilmente sobre *Malassezia globosa*

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización como agente anticasca, de al menos un compuesto de la fórmula (I):



5

en la que:

10

- R representa un átomo de hidrógeno, o un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, lineal o ramificado, de C1-C6;

- R' representa un radical hidrocarbonado, saturado o insaturado, lineal o ramificado, de C1-C18, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo;

15

- C-X representa C=O o CH-OH.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que R representa H, metilo o etilo.

20

3. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que R' representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado de C1-C6 o insaturado de C2-C6, eventualmente sustituido con un grupo hidroxilo.

4. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los compuestos responden a la fórmula (I), en la que:

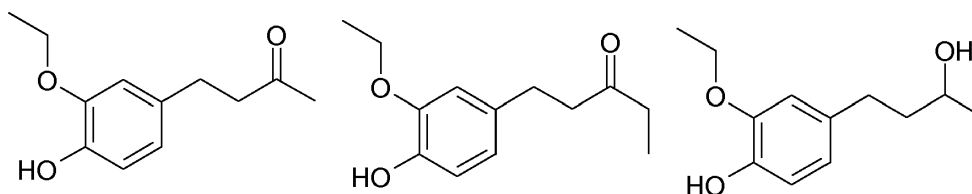
25

- C-X representa C=O, R=H y R' representa un radical alquilo lineal de C1-C6, eventualmente sustituido con un OH; preferentemente R'=metilo o etilo; o bien

- C-X representa CH-OH, R=H y R' representa un radical alquilo lineal de C1-C6, eventualmente sustituido con un OH; preferentemente R'=metilo o etilo.

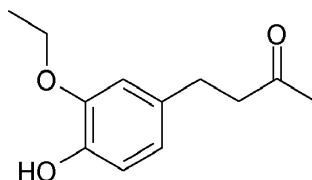
30

5. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que los compuestos de la fórmula (I) se seleccionan entre los compuestos siguientes:



35

6. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la fórmula (I) es:



40

7. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la fórmula (I), solo o en mezcla, está presente a razón del 0,1 al 10% en peso, en particular del 0,5 al 5% en peso, con respecto al peso de la composición cosmética.

45

8. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la fórmula (I), solo o en mezcla, está presente en una composición cosmética capilar que comprende un medio cosméticamente aceptable.

9. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de la fórmula (I), solo o en mezcla, está presente en una composición cosmética que comprende un medio cosméticamente aceptable que comprende al menos un ingrediente seleccionado entre: agua, los monoalcoholes, lineales o ramificados, de C1-C6;

5 los polioles; los éteres de polioles; unos espesantes; unos tensioactivos seleccionados entre los agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfóteros o zwitteriónicos; unos agentes de acondicionamiento; unas siliconas; unos agentes anticaída; unos agentes anticaspa diversos; unos agentes oxidantes, unas vitaminas; unas ceras, unos filtros solares, unos pigmentos minerales u orgánicos, coloreados o no coloreados; unos colorantes; unos agentes nacarantes y opacificantes, unos agentes secuestrantes, unos agentes plastificantes, unos perfumes; unos conservantes.

10 10. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, para tratar la caspa asociada a la proliferación de levaduras del género *Malassezia* sobre el cuero cabelludo.

15 11. Procedimiento de tratamiento cosmético destinado a eliminar y/o reducir la caspa, en particular la provocada por las levaduras del género *Malasseiza*, caracterizado por que comprende la aplicación sobre el cabello y/o el cuero cabelludo, de al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una de las reivindicaciones anteriores.