

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 172**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2007 E 07858398 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2079438**

54 Título: **Utilización de una composición cosmética para el cuidado de las pieles grasas**

30 Prioridad:

06.10.2006 FR 0608785

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

18.03.2016

73 Titular/es:

**LABORATOIRES CLARINS (100.0%)
4, RUE BARTEAUX DUMAS
92200 NEUILLY SUR SEINE, FR**

72 Inventor/es:

COURTIN, OLIVIER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 564 172 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 una composición cosmética para el cuidado de las pieles grasas

La presente invención se refiere a la utilización de una composición cosmética para prevenir y tratar los problemas de las pieles grasas.

- 5 Se puede distinguir según la hidratación de la capa córnea y su producción de sebo cutáneo, tres tipos principales de piel: las pieles secas, las pieles grasas y las pieles mixtas.

El conocimiento de los distintos tipos de piel permite adaptar un tratamiento cosmético conveniente para cada caso.

- 10 La piel está constituida, entre otras cosas, por glándulas sebáceas situadas en el nivel de la dermis y casi siempre asociadas a un vello. Todas las partes del cuerpo están provistas de ello, a excepción de la planta de los pies y de la palma de las manos. Algunas zonas como la cara, el cuero cabelludo, el torso incluyen un mayor número (alrededor de cinco millones). Estas glándulas sebáceas segregan el sebo que fluye a lo largo del canal piloso hasta la superficie de la piel donde, al contacto con el sudor, forma la película hidrolipídica que hidrata la capa córnea y lo protege.

- 15 La glándula sebácea es una glándula acinosa en racimo. Está constituida por numerosas capas celulares en las cuales se encuentran dos tipos de células. Por una parte células no diferenciadas (capa germinativa), situadas hacia la periferia de la glándula, que se dividen activamente. Estas células emigran en 2 semanas aproximadamente hacia el centro para dar células diferenciadas. Por otra parte células diferenciadas centrales (sebocitos) que contienen el equipo enzimático necesario para la síntesis de los lípidos. Estas células no se dividen más. En 8 días se transforman en células maduras más grandes, rellenas de sebo cutáneo; los lípidos son sintetizados allí y almacenados para constituir finalmente grandes vacuolas.

- 20 En la especie humana, cada folículo se desarrolla según su propio ciclo, es decir, que una glándula puede atrofiarse mientras que otra se hipertrofia. La renovación de los sebocitos es de aproximadamente 3 semanas.

El volumen glandular depende de la actividad proliferativa del compartimento germinativo, del tiempo necesario para la diferenciación del sebocito y de la calidad del sebo cutáneo sintetizado por cada sebocito.

- 25 El sebo cutáneo se produce en cantidad más o menos importante, en función del tamaño y el número de las glándulas sebáceas. Una secreción demasiado abundante implica una modificación de la piel: se vuelve grasa con un aspecto reluciente, su grano es grueso y sus poros dilatados con a veces puntos negros.

- 30 Además del carácter poco estético de una piel brillante, conviene observar que las pieles grasas presentan también una tendencia a ser fácilmente irritables y un muy mal comportamiento en el maquillaje. Existe, por lo tanto, la necesidad de una composición cosmética capaz de limitar la producción de sebo cutáneo con el fin de conservar en la superficie cutánea sus características de 'piel normal'. Se propusieron en el estado de la técnica anterior varias composiciones cosméticas susceptibles de ofrecer una solución a los problemas de las pieles grasas. Estas composiciones contienen a menudo polvos que permiten absorber el sebo cutáneo y en consecuencia matificar la piel por un efecto mecánico, o agentes queratolíticos que favorecen la expulsión de los tapones córneos. Existen también activos astringentes que permiten luchar contra la dilatación de los folículos sebáceos, o activos exfoliantes que permiten disminuir el espesor de la piel.

- 35 No obstante, la eficacia de estas composiciones es relativa, ya que la mayoría no limitan la producción de sebo cutáneo sino que absorben el sebo cutáneo por un efecto de bombeo. Además la mayoría de estas composiciones sólo tienen un efecto curativo y no permiten prevenir a más largo plazo el fenómeno. Finalmente, el azufre activo eficaz sobre la regularización de la producción de sebo cutáneo, no es generalmente utilizable en una composición cosmética a causa de su mal olor.

- 40 Subsiste por lo tanto la necesidad de una composición cosmética que permite prevenir y tratar los problemas de las pieles grasas y que no actúa sobre los síntomas de las pieles grasas pero por supuesto sobre sus causas.

- 45 La firma solicitante puso en evidencia la actividad de la crisina sobre la producción de sebo cutáneo. En efecto, la crisina es capaz de regular la proliferación de los sebocitos humanos, de retrasar su diferenciación en células maduras productoras de sebo cutáneo. Siendo las células que producen el sebo cutáneo menos numerosas, la producción de sebo cutáneo se reduce, y por lo tanto disminuye la cantidad de sebo cutáneo liberado por las glándulas sebáceas en la superficie cutánea. La piel no presenta entonces ya las características inestéticas de una piel grasa. La crisina posee una acción a la vez curativa y preventiva puesto que permite modular a largo plazo la producción de sebo cutáneo.

- 50 Por lo tanto, la presente invención se refiere a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica destinada al cuidado de las pieles grasas.

La presente invención se refiere también a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la

preparación de una composición dermatológica reguladora de las pieles grasas, y en particular a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica como agente regulador de las pieles grasas.

5 La presente invención se refiere también a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica reguladora de la producción de sebo cutáneo y en particular a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica como agente regulador de la producción de sebo cutáneo.

10 La presente invención se refiere también a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica reguladora de la proliferación de los sebocitos y en particular a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica como agente regulador de la proliferación de los sebocitos.

15 La presente invención se refiere también a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica purificante y/o matificante y en particular a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica como agente purificante y/o matificante. La presente invención se refiere finamente a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica protectora anti brillo, y en particular a la utilización de la crisina en una composición cosmética o para la preparación de una composición dermatológica como agente protector anti brillo.

20 La crisina ya se utiliza en cosmético como agente antivirus asociado a un filtro solar en la solicitud de patente europea nº 0980684. La utilización de la crisina como agente anti radicales se describe también en la patente francesa nº 2.687.572. De manera sorprendente la firma solicitante puso en evidencia la acción reguladora de la crisina sobre la diferenciación y la proliferación de los sebocitos humanos.

La crisina también denominada 5,7-dihidroxi flavona es una molécula de peso molecular de 254,23 g/mol.

25 De manera ventajosa, la crisina utilizable en el marco de la presente invención se obtiene por síntesis química y generalmente disponible. Se trata de un polvo de color amarillo claro sin olor, de contenido máximo en agua de 2% y de peso molecular de 254,23 g/mol. La crisina está presente en numerosas plantas se puede también utilizar una crisina de origen natural.

Se puede obtener crisina utilizable según la invención por ejemplo ante la sociedad DKSH Francia, comercializada bajo la denominación 'chrysine'.

30 Según la invención, la crisina se puede utilizar con uno o varios activos que tienen propiedades anti pieles grasas. En particular, la crisina se puede asociar en una composición cosmética o dermatológica a un extracto de Ortiga blanca, también denominada *Lamium album*. En efecto, la ortiga blanca presenta un contenido en azufre superior a 200 ppm. Como el azufre es capaz de regularizar la producción de sebo cutáneo, la utilización de un extracto de Ortiga blanca, en particular, un extracto glicólico, permite disponer de azufre en la composición cosmética de la invención sin presentar inconveniente a nivel de olor desagradable. Se puede también tratar de una fracción de un extracto de Ortiga blanco rico en azufre por lo tanto bien entendido que esta fracción no presenta el olor desagradable.

40 Del mismo modo, la crisina se puede asociar en una composición cosmética o dermatológica a un extracto de *hamamélis virginiana* conocido por sus propiedades astringentes, y/o a clorhidrato de piridoxina o vitamina B6, que reduce el flujo de sebo cutáneo y normaliza el pH de las pieles grasas, y/o a derivados de zinc que poseen a la vez una actividad astringente y una eficacia fungicida y bactericida reconocida. Se entienden por derivados de zinc las sales de zinc y en particular el sulfato de zinc y el gluconato de zinc.

La composición según la invención contiene del orden de 0,001% a 1% en peso, y preferentemente de 0,001% a 0,01% en peso de crisina.

45 La composición cosmética de la presente invención de aplicación tópica puede constituir, en particular, una composición de protección, de limpieza, de tratamiento o de cuidado cosmético o dermatológico para la cara, para el cuello, o para el cuerpo, tal como, por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, lociones para la cara, máscaras, geles espumosos de limpieza, leches corporales, una composición capilar (por ejemplo una loción para el cuero cabelludo), o una composición de maquillaje (por ejemplo fondo de maquillaje, crema colorante).

50 La composición cosmética según la presente invención puede contener uno o varios componentes conocidos por el experto en la técnica, como agentes de formulación o aditivos de uso conocido y clásico en las composiciones cosméticas. Como ejemplo y de manera no limitativa, tales agentes de formulación y aditivos pueden ser gelificantes hidrófilos o lipófilos, suavizantes, colorantes, agentes solubilizantes agentes de textura, perfumes, cargas, activos filmógenos, conservantes, tensioactivos, emulsionantes, aceites, glicoles, vitaminas, filtros solares,... Gracias a sus conocimientos en cuanto a cosméticos, el experto en la técnica sabrá qué agentes de formulación añadir a la composición cosmética según la invención y en qué cantidades en función de las propiedades buscadas.

Además, la composición cosmética según la presente invención se puede presentar bajo cualquier forma conocida por el experto en la técnica en el ámbito de la cosmética sin ninguna otra restricción galénica particular que para la aplicación sobre la piel. Así, la composición cosmética según la invención puede tener la forma de una solución o suspensión acuosa, alcohólica o de una suspensión aceitosa o de una solución o de una dispersión de tipo loción o de serum, de una emulsión de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (emulsión Aceite en Agua: Ac/Ag) o contrariamente (Agua en Aceite: Ag/Ac), o de una emulsión del tipo crema Ac/Ag o Ag/Ac o de un gel, de una loción, de una máscara. Se pueden también prever las formulaciones cosméticas según la invención en forma de una espuma o también en forma de composiciones para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión.

- 5
- 10 La presente invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir o tratar los problemas de las pieles grasas, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética que incluye crisina.

La presente invención se refiere también a la utilización de la crisina para la preparación de una composición dermatológica destinada a prevenir o tratar los problemas de las pieles grasas.

- 15 Los siguientes ejemplos se refieren, por una parte a la evaluación del efecto de la crisina sobre la proliferación de los sebocitos humanos en cultivo y por otra parte de las composiciones objeto de la presente invención.

Los ejemplos hacen referencia a las figuras siguientes en las cuales:

- la figura 1 representa el ensayo de igualdad de las esperanzas: observaciones pareadas para una concentración de crisina del $10^{-3}\%$.
- 20 - la figura 2 representa el ensayo de igualdad de las esperanzas: observaciones pareadas para una concentración de crisina del $5.10^{-3}\%$.

I. EVALUACIÓN DE LA INHIBICIÓN DE LA CRISINA SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE LOS SEBOCITOS HUMANOS EN CULTIVO.

A. MATERIAL Y MÉTODO

- 25 1. Cultivo de sebocitos

Se puso una raza de sebocitos humanos (Hs 917.T, línea ATCC n° CRL-7669) en cultivo en un medio de Eagle modificado según Dulbecco con 4,5 g/l de D-Glucosa y 10% de suero de ternera fetal. Estas células adherentes tienen una morfología poligonal y de grandes núcleos.

Proliferan aumentando de tamaño y se diferencian progresivamente.

- 30 2. Evaluación de la proliferación de los sebocitos

La proliferación fue evaluada por un ensayo colorimétrico validado, el ensayo M.T.T. (dimetil tiazol difenil tetrazolio) (según Mosmann J Immunol Meth 1983 de 65: 55-63). Metabolizado por las mitocondrias para dar cristales de formazan azules de los que la cantidad depende directamente de la actividad de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa y del número de células vivas.

- 35 Se mide, por lo tanto, por colorimetría (570 nm) la proliferación.

3. Puesta en contacto de los sebocitos con la crisina

- 40 En una primera instancia, comprobamos la viabilidad (ensayo de exclusión al MTT) de los sebocitos en presencia de crisina a distintas concentraciones, en comparación con su medio de cultivo clásico. Los resultados ponen de manifiesto que la crisina aplicada a las concentraciones $10^{-3}\%$ y $5.10^{-3}\%$ sobre sebocitos no inducía ninguna citotoxicidad sobre estas células.

La proliferación se evaluó, por lo tanto, según las siguientes condiciones:

- sebocitos en medio de referencia;
- sebocitos cultivados en presencia del medio de referencia añadiendo la crisina en las 2 concentraciones $10^{-3}\%$ y $5.10^{-3}\%$.

- 45 Para cada condición realizada en sextuplicado, la proliferación fue analizada después de 72 horas de cultivo.

B. RESULTADOS

Se constata un efecto inhibitorio de la crisina sobre la proliferación de los sebocitos humanos en cultivo: diferencia del - 10,5% para una concentración de crisina del $10^{-3}\%$ y del - 18,4% para una concentración del $5.10^{-3}\%$.

La crisina al inhibir la proliferación de los sebocitos reduce la producción de sebo cutáneo. Siendo la cantidad de sebo cutáneo liberado en la superficie cutánea menos importante, la piel recupera las características de una "piel normal".

II. EJEMPLOS

- 5 En los ejemplos siguientes la crisina se solubiliza de antemano en una solución de AGUA 2% y NaOH 0,004% (denominada SOL de aquí en adelante) antes de ser añadida a la composición cosmética.

A. CREMA PARA PIELES GRASAS

| | % |
|---|------------|
| GOMA XANTANA | 0,10 |
| GLICERINA | 5,00 |
| CETEARIL GLUCÓSIDO | 3,00 |
| MONOESTEARATO DE GLICEROL AE | 2,00 |
| TRIGLICÉRIDO C ₈ C ₁₀ | 10,00 |
| ACEITE DE SILICONA | 3,00 |
| GLUCONATO DE ZINC | 0,02 |
| CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA | 0,10 |
| CRISINA solubilizada en SOL | 0,0016 |
| CONSERVANTES | 1,00 |
| PERFUME | 0,30 |
| AGUA DESMINERALIZADA | C.S.P. 100 |

B. GEL PARA PIELES GRASAS

| | % |
|-----------------------------------|------------|
| GLICERINA | 3,00 |
| GOMA XANTANA | 0,20 |
| ETANOL | 5,00 |
| GLUCONATO DE ZINC | 0,02 |
| CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA | 0,10 |
| CRISINA solubilizada en SOL | 0,0016 |
| CONSERVANTES | 0,50 |
| SOLUBILIZANTE | 0,50 |
| PERFUME | 0,20 |
| AGUA DESMINERALIZADA | C.S.P. 100 |

C. LOTION PARA PIELES GRASAS

| | % |
|------------------------|------|
| GLICOL | 2,00 |
| CLORURO DE SODIO | 1,00 |
| ETANOL | 5,00 |

ES 2 564 172 T3

| | |
|-----------------------------------|------------|
| GLUCONATO DE ZINC | 0,02 |
| CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA | 0,10 |
| CRISINA solubilizada en SOL | 0,0016 |
| CONSERVANTES | 0,50 |
| SOLUBILIZANTE | 0,30 |
| PERFUME | 0,10 |
| AGUA DESMINERALIZADA | C.S.P, 100 |

REIVINDICACIONES

- 1.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente regulador de las pieles grasas.
- 2.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente purificante.
- 3.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente matificante.
- 5 4.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente anti brillo.
- 5.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente regulador de la producción de sebo cutáneo.
- 6.- Utilización de una composición cosmética que comprende crisina como agente regulador de la proliferación de los sebocitos.
- 10 7.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición cosmética contiene del orden de 0,001% a 1% en peso, y preferentemente de 0,001% a 0,01% en peso de crisina.
- 8.- Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición cosmética contiene por otro lado al menos un ingrediente activo elegido entre un extracto de *Lamium album*, un extracto de *hamamélis virginiana*, clorhidrato de piridoxina y derivados de zinc.
- 15 9.- Procedimiento de tratamiento cosmético para prevenir o tratar los problemas de las pieles grasas, que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética que comprende crisina.

Figura 1:

| | Control (DO 570 nm) | Crisina 10⁻³% (DO 570 nm) |
|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| Media | 0,38 | 0,34 |
| Variación | 2,49E-04 | 2,65E-04 |
| Observaciones | 6 | 6 |
| Coeficiente de correlación de Pearson | -0,15 | |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grado de libertad | 5 | |
| Estadística t | 4,39 | |
| P(T< = t) unilateral | 3,54E-03 | |
| Valor crítico de t (unilateral) | 2,02 | |
| P(T< = t) bilateral | 7,08E-03 | |
| Valor crítico de t (bilateral) | 2,57 | |

Figura 2:

| | Control | Crisina 5.10⁻³%* |
|--|----------------|------------------------------------|
| Media | 0,38 | 0,29 |
| Variación | 2,49E-04 | 3,53E-04 |
| Observaciones | 6 | 6 |
| Coefficiente de correlación de Pearson | 0,64 | |
| Diferencia hipotética de las medias | 0 | |
| Grado de libertad | 5 | |
| Estadística t | 15,58 | |
| P(T < = t) unilateral | 9,90282E-06 | |
| Valor crítico de t (unilateral) | 2,02 | |
| P(T < = t) bilateral | 1,98056E-05 | |
| Valor crítico de t (bilateral) | 2,57 | |