

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 478**

51 Int. Cl.:

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 36/575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2008 E 08761756 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 2114387**

54 Título: **Utilización de composiciones que comprenden por lo menos un lignano y/o neolignano para modular la tasa de testosterona**

30 Prioridad:

19.01.2007 FR 0700365

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

08.06.2016

73 Titular/es:

**EUROPE FINANCES (100.0%)
24 AVENUE RAPHAËL
75016 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**BERNARD, PHILIPPE y
RASE, DIDIER**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 573 478 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 composiciones que comprenden por lo menos un lignano y/o neolignano para modular la tasa de testosterona.

La presente invención se refiere a la utilización de composiciones que comprenden a título de agente activo por lo menos un lignano y/o neolignano o por lo menos un extracto vegetal que contiene uno de estos lignanos y/o neolignanos en el campo cosmético, para tratar y/o prevenir unos trastornos estéticos que resultan de un proceso de variación anormal de la tasa de testosterona.

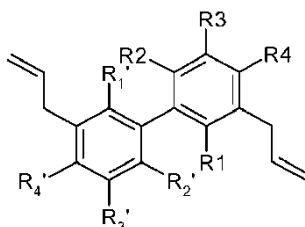
Estos compuestos son conocidos tradicionalmente en China y en Japón para curar en particular los trastornos digestivos y los trastornos de la ansiedad. Desde entonces, numerosas búsquedas han permitido atribuir diversas propiedades biológicas a estos compuestos. Se citan, a título de ejemplo, unas propiedades antibacterianas, anticarcinógenas, antieméticas, antifúngicas, antioxidantes, antirradicalarias, o también antisépticas.

Para la preparación de composiciones cosméticas se han utilizados unos lignanos y/o neolignanos. Se conoce, por ejemplo, a partir de la solicitud de patente china CN 1748673, unas composiciones para tratar unos trastornos cerebro-cardiovasculares, a partir de las solicitudes coreana KR 2006014203 y estadounidense nº 20060140885, las propiedades antiinflamatorias de estos compuestos y sus aplicaciones, respectivamente, como inhibidor de la generación de citoquinas pro-inflamatorias producidas por *Propionibacterium* para el tratamiento del acné y como ingrediente activo en forma de extractos de magnolia para la preparación de formulaciones anti-inflamatorias orales.

Diversas patentes o solicitudes de patente tales como la patente US nº 6.338.855 o las solicitudes de patente US nº 2006/251608 y Japonesa JP 04 082830 divulgan la utilización de lignano y/o de neolignanos como agente antiarrugas o para el tratamiento del acné. Sin embargo, unas utilidades de este tipo pueden estar relacionadas con otras propiedades de los lignanos y/o neolignanos, tales como las propiedades antiinflamatoria y antioxidante ampliamente descritas en la bibliografía. No se hace ninguna mención en estos documentos de una eventual actividad de los lignanos y/o neolignanos sobre la tasa de testosterona.

Los trabajos de investigación realizados en el marco de la presente invención han puesto en evidencia, de manera sorprendente, que los lignanos y/o neolignanos, en particular los lignanos y/o neolignanos de tipo honokiol o magnolol, permitían modular la tasa de testosterona, es decir aumentar o disminuir éste según la necesidad.

Los lignanos y/o neolignanos de tipo honokiol y magnolol responden a la estructura química general siguiente (véase IUPAC Recommendations, Pure Applied Chemistry, Vol 72, nº8, p. 1493-1523, 2000):



(I)

en la que R_1 a R_4 y R_1' a R_4' , idénticos o diferentes, representan cada uno:

- o bien un átomo de hidrógeno,
- o bien un átomo de halógeno,
- o bien un grupo OR_x , SR_x o NR_xR_y en el que (i) R_x y R_y , independientemente el uno del otro, se seleccionan de entre el átomo de hidrógeno, los grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{18}), alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_{12}), arilo (C_6-C_{18}), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo (C_5-C_{12}) que comprende de 1 a 3 heteroátomos, $NR'R''$ y $NHCOR'R''$, siendo R' y R'' , independientemente el uno del otro, seleccionados de entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo (C_6-C_{12}), y los heterociclos de (C_5-C_{12}), aromáticos o no, que comprenden de 1 a 3 heteroátomos o (ii) R_x y R_y forman juntos una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que comprende eventualmente uno o varios dobles enlaces y/o eventualmente interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno,
- un grupo OR_x en el que R_x corresponde a un ácido graso saturado o insaturado (C_4-C_{20}), una osa o un aminoácido.

Los lignanos y/o neolignanos de tipo honokiol o magnolol están presentes en numerosos vegetales, entre los cuales se pueden citar los vegetales que pertenecen a la familia de los Magnoliáceos como el género *Magnolia* y a la familia de las Lauráceas, como el género *Sasafrás*.

5 La *Magnolia* es una planta ampliamente extendida que cuenta con numerosas especies. Ya se han descrito ampliamente en la bibliografía por sus numerosas propiedades biológicas. Se atribuyen efectivamente muchas propiedades a estas plantas sin, no obstante, haber demostrado real y sistemáticamente su eficacia.

10 La solicitud de patente japonesa JP 04/082830 describe una composición útil para el tratamiento del acné, que comprende magnolol. También se describe un ejemplo específico de una composición de este tipo, que comprende el 1% en peso de magnolol. Sin embargo, no se hace ninguna mención de una eventual acción del magnolol sobre la tasa de testosterona. Por otro lado, esta solicitud de patente sigue siendo silenciosa en cuanto a la posible utilización cosmética del magnolol para prevenir o tratar la caída del cabello o para regenerar la matriz extracelular cutánea.

15 La solicitud de patente americana US 2006/251608 divulga un método de tratamiento de la piel dañada/arrugada/envejecida que comprende

- 20 > la administración oral de por lo menos dos composiciones,
- > combinada con la aplicación tópica de una tercera composición.

25 Esta solicitud describe en su ejemplo 2 una composición que comprende menos del 1% de honokiol, presentándose dicha composición en forma de una cápsula dura. La composición descrita en el ejemplo 2 no es por lo tanto adecuada para una aplicación tópica. Además, no se hace ninguna mención en este documento a una acción eventual de este extracto sobre la tasa de testosterona ni a la posible utilización de un extracto de este tipo para prevenir o tratar la caída del cabello.

30 En el marco de la presente invención, se ha puesto en evidencia que los lignanos y/o neolignanos definidos anteriormente actuaban, de manera significativa, como inhibidores de la aromataza, de la "Sex Hormone Binding Globulin" (SHBG) y de la 5- α reductasa de tipo I, y confieren *in vivo* una modulación de la tasa de testosterona.

La aromataza es una enzima que degrada la testosterona. Su inhibición permite impedir la disminución de la tasa de testosterona.

35 La SHBG es una proteína de transporte que encamina a las hormonas sexuales, incluyendo la testosterona, a los diferentes compartimientos celulares. Cuando la testosterona se une a la SHBG, ya no está disponible y se libera lentamente sólo bajo ciertas condiciones. La inhibición de esta proteína permite aumentar la tasa de testosterona libre.

40 La 5- α reductasa de tipo I es una enzima que convierte la testosterona en compuesto activo dihidrotestosterona. Existen dos formas de enzimas: la 5- α reductasa de tipo I y la 5- α reductasa de tipo II. Los inhibidores de 5- α reductasa son unos medicamentos utilizados para tratar los problemas de hiperplasia prostática y de alopecia. Actualmente, la selectividad entre los inhibidores de una u otra de las dos formas no es claramente comprendida para tratar los problemas de alopecia. Además, no existe ningún inhibidor selectivo de 5- α reductasa de tipo I.

45 Estos procesos se han estudiado ampliamente estos últimos años, ya que son el origen de numerosos intereses terapéuticos, en particular en el caso del tratamiento de los cánceres de próstata. A título de ejemplo, diversos principios activos medicamentosos conocidos bajo los nombres de letrozol o de anastrozol se comercializan actualmente como inhibidores de aromataza.

50 Se ha descubierto, en el marco de la presente invención, que dichos lignanos y/o neolignanos de aplicación tópica tienen un efecto modulador en la tasa de testosterona.

Más particularmente, se ha descubierto, de manera muy sorprendente, que:

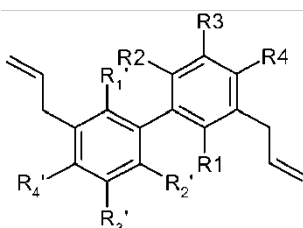
- 55 - las composiciones que comprenden entre el 0 y el 2% (preferentemente entre el 0 y el 1%) en peso con respecto al peso total de la composición de dichos lignanos y/o neolignanos estimulan la producción de testosterona;
- 60 - por el contrario, las composiciones que comprenden del 2 al 4% en peso con respecto al peso total de la composición de dichos lignanos y/o neolignanos inhiben la producción de testosterona.
- por último, las composiciones que comprenden más del 4% (preferentemente entre el 4% y el 5%) en peso con respecto al peso total de la composición de lignanos y/o neolignanos estimulan de nuevo la producción de testosterona.

Como se ha indicado anteriormente, la solicitante ha puesto en evidencia que los lignanos y/o neolignanos, y más particularmente el honokiol y el magnolol, permiten, a concentraciones muy precisas, restaurar la tasa de testosterona, por ejemplo en las personas que padecen una disfunción de las hormonas sexuales.

5 Unas composiciones de este tipo pueden ser así utilizadas para tratar y/o prevenir unos trastornos estéticos que resultan de esta caída de la tasa de testosterona. Así, dichas composiciones son particularmente adecuadas para una aplicación tópica para prevenir y/o tratar las alteraciones cutáneas que resultan de la caída de la tasa de testosterona, tal como la degradación de la matriz extracelular cutánea. En efecto, la aplicación de dichas composiciones permite una redensificación de la dermis y volver a dar un carácter flexible, resistente y elástico a la piel.

Dichas composiciones pueden ser utilizadas también para prevenir y/o tratar la caída del cabello.

15 La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización cosmética para una aplicación tópica de una composición que comprende el 1% o menos en peso con respecto al peso total de la composición de uno o varios compuestos de fórmula (I):



(I)

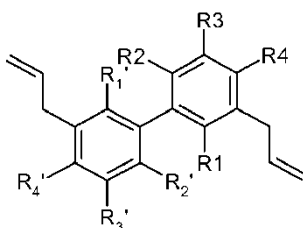
20 en la que R₁ a R₄ y R_{1'} a R_{4'}, idénticos o diferentes, presentan cada uno:

- o bien un átomo de hidrógeno,
- o bien un átomo de halógeno,
- o bien un grupo OR_x, SR_x o NR_xR_y en el que (i) R_x y R_y, independientemente el uno del otro, se seleccionan de entre el átomo de hidrógeno, los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₈), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₁₂) arilo (C₆-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₆) arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₅-C₁₂) que comprende de 1 a 3 heteroátomos, NR'R'' y NHCOR'R'', siendo R' y R'', independientemente el uno del otro, seleccionados de entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₂), y los heterociclos de (C₅-C₁₂), aromáticos o no, que comprenden de 1 a 3 heteroátomos o (ii) R_x y R_y forman juntos una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que comprende eventualmente uno o varios dobles enlaces y/o eventualmente interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno,
- un grupo OR_x en el que R_x corresponde a un ácido graso saturado o insaturado (C₄-C₂₀), una osa o un aminoácido;

o sus sales o complejos cosméticamente aceptables,

para tratar o prevenir una degradación de la matriz extracelular cutánea que resulta de una caída de la tasa de testosterona.

45 La presente invención tiene también por objeto la utilización cosmética de una composición que comprende del 2% al 4% en peso con respecto al peso total de la composición de uno o varios compuestos de fórmula (I):



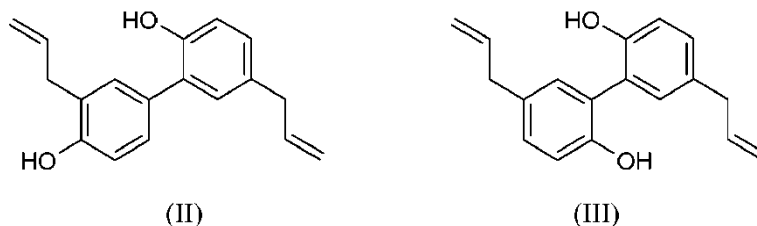
(I)

en la que R₁ a R₄ y R_{1'} a R_{4'}, idénticos o diferentes, presentan cada uno:

- o bien un átomo de hidrógeno,
- 5 - o bien un átomo de halógeno,
- o bien un grupo OR_x, SR_x o NR_xR_y en el que (i) R_x y R_y, independientemente el uno del otro, se seleccionan de entre el átomo de hidrógeno, los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₈), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₁₂) arilo (C₆-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₆) arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₅-C₁₂) que comprende de 1 a 3 heteroátomos, NR'R'' y NHCOR'R'', siendo R' y R'', independientemente el uno del otro, seleccionados de entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₂), y los heterociclos de (C₅-C₁₂), aromáticos o no, que comprenden de 1 a 3 heteroátomos o (ii) R_x y R_y forman juntos una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que comprende eventualmente uno o varios dobles enlaces y/o eventualmente interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno,
- 15 - un grupo OR_x en el que R_x corresponde a un ácido graso saturado o insaturado (C₄-C₂₀), una osa o un aminoácido;
- 20 o sus sales o complejos cosméticamente aceptables,

para tratar o prevenir la caída del cabello.

En un modo de realización preferido, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona como el honokiol y/o el magnolol de fórmula (II) y (III), respectivamente, siguiente:



30 En otro modo de realización, los compuestos se seleccionan de entre el grupo constituido por el Caryolanemagnolol, el Clovanemagnolol, el Deshidrodieugenol y sus derivados metiléter, el Dunnianiol y sus derivados, el Eudeshonkiol A y B, el Eudesmagnolol, el Isodunnianol, el Magnoligano F, el Peltatol A, el Piperitilmagnolol y sus derivados.

35 Preferentemente, la presente invención se refiere a dichas utilidades caracterizadas por que dicha composición cosmética comprende además un vehículo compatible y apropiado al modo de administración elegido.

En un modo de realización, los compuestos se seleccionan de entre las sales o complejos cosméticamente aceptables de los compuestos citados anteriormente, tales como las sales formadas con unos ácidos inorgánicos o las sales formadas con unos ácidos orgánicos.

40 Entre las sales formadas con unos ácidos inorgánicos según la invención, se pueden citar a título de ejemplo las sales formadas con los ácidos seleccionados de entre el grupo que comprende los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y/o nítrico.

45 Entre las sales formadas con unos ácidos orgánicos según la invención, se pueden citar a título de ejemplo las sales formadas con los ácidos seleccionados de entre el grupo que comprende los ácidos acético, oxálico, tártrico, succínico, málico, fumárico, maleico, ascórbico, benzoico, tánico, algínico, poliglutámico, naftalensulfónico, naftalendisulfónico y/o poligalacturónico.

50 En un modo de realización, los lignanos y/o neolignanos se seleccionan de entre los compuestos extraídos de cortezas, de flores, de semillas y/o de raíces de vegetales que pertenecen a la familia de las magnoliáceas, como el género *Magnolia*.

En un modo de realización, los vegetales se seleccionan de la familia de las lauráceas, como el género *Sasafrás*.

55 En un modo de realización, los vegetales se seleccionan de entre el grupo de las plantas que comprende los géneros *Illium*, *Sasafrás*, *Potomorphe*, *Nectandra*, *Ocotea*, *Virola* y/o *Litsea*.

En un modo de realización, los lignanos y/o neolignanos son aportados por el aceite extraído de las hojas de *Cymbopogon winterianus* (Java citronella oil).

- 5 Los lignanos y/o neolignanos según la presente invención, y más particularmente el honokiol y el magnolol, y los extractos vegetales que los contienen, pueden estar asociados en las composiciones destinadas a la utilización según la invención con otros compuestos que presentan propiedades diversas. A título de ejemplo, pero de manera no limitativa, se pueden citar las asociaciones con mucopolisacáridos, vitaminas, ceramidas, sustancias antirradicalarias, filtros U.V., antioxidantes así como otros activos.
- 10 Las composiciones cosméticas destinadas a la utilización según la invención pueden presentarse en forma de cremas, geles, lociones, leches, emulsiones O/W y W/O, soluciones, ungüentos, pulverizadores, aceites corporales, lociones capilares, champús, lociones para después del afeitado, jabones, barras protectoras de labios, barras y lápices de maquillaje.
- 15 En forma de gel, comprenden unos excipientes apropiados tales como los ésteres de celulosa u otros agentes gelificantes, tales como el carbopol, la goma de guar.
- 20 Estas composiciones cosméticas pueden también adoptar la forma de loción o solución en la que los extractos y/o moléculas están en forma encapsulada, por ejemplo en unas microesferas. Estas microesferas pueden, por ejemplo, estar constituidas por cuerpos grasos, por agar y por agua. Los agentes activos pueden también ser incorporados en unos vectores de tipo liposomas, glicosferas, en unos quilomicrones, macro-, micro-, nano-partículas así como las macro-, micro- y nanocápsulas y también ser absorbidos sobre polímeros orgánicos pulverulentos, los talcos, bentonitas y otros soportes minerales. Estas emulsiones tienen una buena estabilidad y pueden ser conservadas durante el tiempo necesario para la utilización a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C sin que haya sedimentación de los constituyentes o separación de las fases.
- 25 Las composiciones cosméticas de la invención comprenden entre el 0,1 y el 1% en peso de agentes activos cuando están en forma de polvo o en forma encapsulada.
- 30 Para la preparación de estas composiciones, el neolignano, y más particularmente el honokiol o el magnolol, o un extracto vegetal, se mezclan con los excipientes empleados generalmente en cosmética.
- 35 Las composiciones cosméticas destinadas a la utilización según la invención pueden también contener unos aditivos o unos adyuvantes habituales en cosmetología, como por ejemplo unos agentes antibacterianos o unos perfumes, pero también unos lípidos de extracción y/o de síntesis, polímeros gelificantes y viscosantes, tensioactivos y emulsionantes, principios activos hidro o liposolubles, extractos de plantas, extractos tisulares, extractos marinos, activos de síntesis.
- 40 La utilización cosmética o dermocosmética de extractos y/o moléculas comprende todos los cuidados del cuerpo y de la piel, incluyendo los productos solares, protectores y bronceadores, los productos anti-edad, anti-seborreicos, tónicos, los productos que aseguran la mejora del aspecto de la piel, incluido el tratamiento acneico, los enrojecimientos cutáneos, el tratamiento del cuero cabelludo y el de la caída del cabello.
- 45 Las composiciones cosméticas destinadas a la utilización según la invención pueden también comprender otros principios activos complementarios seleccionados por su acción, por ejemplo para la protección solar, el efecto anti-arrugas, la actividad antiradicalar y antioxidante, la actividad anti-irritante, la nutrición celular, la respiración celular, la hidratación y la regeneración celular, los tratamientos anti-seborreicos, anti-acneicos así como otros principios activos que tienen una acción sobre la tonicidad cutánea, la protección del cabello.
- 50 Las composiciones cosméticas destinadas a la utilización según la invención se utilizan preferentemente a diario aplicándolas una o varias veces al día.
- 55 Las composiciones cosméticas destinadas a la utilización según la invención están muy bien toleradas, no presentan ninguna fototoxicidad y su aplicación sobre la piel, para periodos de tiempo prolongados, no implica ningún efecto sistémico.
- 60 Estas composiciones dermocosméticas se presentan en forma líquida, de polvo, de pasta o de emulsión, sola o en combinación con otras sustancias. Comprenden del orden del 0,1 al 5% en peso de neolignano, y más particularmente de honokiol o de magnolol, o de un extracto vegetal que los contenga.
- Los ejemplos siguientes ilustran la actividad del honokiol, en ensayos de actividad *in vivo* y en ensayos de toxicidad. Se han obtenido resultados similares con otros derivados.

Ejemplo 1: Determinación de la tasa de testosterona en función de la dosis administrada en principios activos

Introducción

5 Este estudio tiene como objetivo determinar los efectos *in vivo* del honokiol (0,5, 1, 5, 10, 15 y 25 mg/kg) en función de la dosis administrada, esto comparado con el letrozol (2 mg/kg) sobre la tasa plasmática de testosterona en el ratón SWISS.

10 El efecto del letrozol se determina por administración sub-crónica (tres administraciones diarias) en ratones adultos machos.

Los efectos del letrozol y del honokiol se determinan por administración crónica (de 10 a 14 administraciones diarias) sobre la tasa plasmática de testosterona en ratones machos jóvenes.

15 Materiales y métodos

Animales

- 20 - Sesenta y cuatro ratones Swiss RjOrl (Centro de cría René Janvier, Francia):
- + Estudio del letrozol y del honokiol: 64 ratones machos de 3 semanas de edad al principio del tratamiento y de 5 semanas al final del tratamiento.

25 *Productos*

- Letrozol
 - Dosis estudiada: 2 mg/kg.
- 30 - Puesta en solución extemporánea en la metilcelulosa
- Honokiol
 - 35 - Dosis estudiada:
 - Honokiol: 0,01, 0,05, 0,5, 2, 5, 10 mg/kg.
 - Puesta en solución extemporánea en la metilcelulosa
- 40 - Vía de administración: intraperitoneal (i.p.).
- Volumen de inyección: 10 ml/kg.

Dosificaciones

45 Los análisis se han realizado según el protocolo del kit ELISA comercializado por la compañía AbCys S.A., Francia.

Resultados - Conclusión

50 Los resultados se presentan en la figura 1, que ilustra la tasa de testosterona plasmática en función de las concentraciones en letrozol y en honokiol administradas. Se observa una modulación de la tasa de testosterona en función de las dosis administradas, siendo el aumento dependiente de la dosis con un efecto de umbral.

Comparativa

55 Una preparación dermatológica titulada entre el 2% y el 4% de Honokiol y derivados presenta unos efectos significativos en el tratamiento del acné, enfermedad tópica relacionada con un trastorno del metabolismo hormonal.

Ejemplo 2: Estudio clínico de un producto titulado al 1% de honokiol

60 Estudio de la tolerancia

El estudio de prueba de parche relativo a la evaluación de la tolerancia cutánea aguda de la materia prima: crema titulada al 5% de honokiol en las condiciones experimentales elegidas: 48 horas, oclusivo, puro, 20 voluntarios, piel normal), muestra que esta materia prima resulta no irritante en las lecturas a 30 minutos y 24 horas.

65

Estudio clínico

Dos grupos de 15 hombres voluntarios de 55 a 65 años han participado en el estudio clínico.

5 Se realizó un seguimiento durante 56 días de la aplicación dos veces al día. Se han realizado las mediciones antes/después.

Se han medido dos parámetros: efecto antiarrugas y efecto redensificante de la dermis.

10 En las condiciones experimentales elegidas:

Efecto antiarrugas

15 El producto provocó, después de 28 días de utilización, una disminución del número de surcos del microrrelieve (-13%) y del número de arrugas medias (-3%) en el 69% de los voluntarios. Por otro lado, después de 56 días de utilización del producto, el análisis de las marcas realizadas sobre las patas de gallo, muestra una disminución significativa del número de arrugas profundas (de media: -11%).

20 Estos resultados son característicos de una tendencia a un efecto antiarrugas y a un efecto alisador.

La figura 2 representa el efecto antiarrugas del placebo (a la izquierda) contra el producto titulado al 1% de honokiol (a la derecha) según la duración de tratamiento.

Efecto redensificante

25 - El placebo (crema sin activo) no provocó ninguna variación significativa de la densidad de la dermis después de 56 días de utilización.

30 - el producto (crema con el 1% de principio activo según la invención) provocó un aumento de la densidad de la dermis en el 60% de los voluntarios. De media +5% de densidad. La figura 3 muestra el efecto redensificante del producto sobre la dermis para el producto graduado al 1% de honokiol el D0 frente al D56. El efecto redensificante de la dermis y de reformación de la matriz extracelular es significativo.

En conclusión,

35 - los resultados del placebo no muestran ni efecto antiarrugas ni efecto redensificante.
- los resultados del productos titulado al 1% muestran un efecto alisador y antiarrugas así como un efecto redensificante de la dermis.

40 **Ejemplo 4: Inhibición de las isoenzimas 5-alfa-reductasas por el honokiol y sus derivados**

Cultivo celular

45 Las células de tipo HEK I y HEK II se han utilizado en DMEM (pH 7,4) con el 10% de FCS, penicilina/estreptomina (100 U/ml y 100 µg/ml) y 0,5 mg/ml de geneticina-418-sulfato. Los ensayos de inhibición se han realizado a unas concentraciones celulares de $0,25 \times 10^6$ células por $1,9 \text{ cm}^2$ y se incubaron durante 20h, 5% de CO_2 a 37°C.

Ensayo de inhibición *in vitro*

50 Los compuestos se disuelven en el DMSO y se diluyen con DMEM para alcanzar las concentraciones finales de 100 µM, 10 µM y 1 µM.

55 Se realizaron las mediciones gracias a un Phosphormager y los puntos que corresponden a la [4-14C]-androstenediona (A) y a la [4-14C]-dihidroandrostenediona (DHA) se grabaron con el programa correspondiente.

Análisis de los datos

60 Los cálculos se han realizado según la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de conversión} = \frac{\text{PSL(DHA)}}{\text{PSL(DHA + A)}} \times 100$$

El porcentaje de inhibición se ha calculado sobre una media de dos mediciones.

Resultados

Los resultados sobre la inhibición de las 5 α -reductasa de tipo I y de tipo II se presentan en la tabla siguiente.

- 5 La referencia es la finasterida, un medicamento inhibidor de las 5 α -reductasa que se utiliza como control positivo a dos concentraciones de 800 nM y 100 nM, que corresponde al IC50 de la finasterida para la 5 α -reductasa de tipo I y la 5 α -reductasa de tipo II, respectivamente.

Compuestos	Concentración	% de inhibición de la 5- α reductasa de tipo I	% de inhibición de la 5- α reductasa de tipo II
Honokiol	1 μ M	1	n.i.
	10 μ M	11	n.i.
	100 μ M	64	n.i.
Finasterida	100 nM	11	55
	800 nM	48	89
n.i.: ninguna inhibición observada			

- 10 Parece que la finasterida inhibe al mismo tiempo la 5- α reductasa de tipo I y la 5- α reductasa de tipo II.

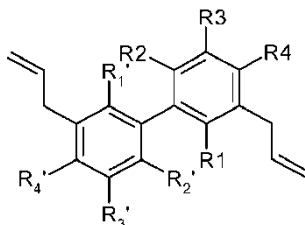
Por el contrario, el honokiol inhibe de manera dependiente de la dosis la 5 α -reductasa de tipo I con una estimación del IC50 del orden de 80 μ M, pero no se observa ninguna afinidad para la 5- α reductasa de tipo II.

- 15 En conclusión, parece que el honokiol es un inhibidor selectivo de la 5- α reductasa de tipo I; lo cual es completamente inesperado y sorprendente ya que se trataría de una nueva clase original de inhibidor selectivo de esta isoenzima.

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética para una aplicación tópica de una composición que comprende el 1% o menos en peso con respecto al peso total de la composición de uno o varios compuestos de fórmula (I):

5



(I)

en la que R₁ a R₄ y R₁' a R₄', idénticos o diferentes, representan cada uno:

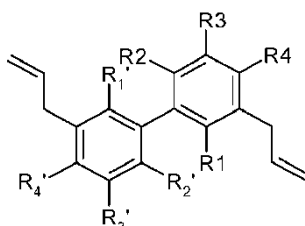
- 10
- o bien un átomo de hidrógeno,
 - o bien un átomo de halógeno,
- 15
- o bien un grupo OR_x, SR_x o NR_xR_y en el que (i) R_x y R_y, independientemente el uno del otro, se seleccionan de entre el átomo de hidrógeno, los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₁₂) arilo (C₆-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₆) arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₅-C₁₂) que comprenden de 1 a 3 heteroátomos, NR'R'' y NHCOR'R'', siendo R' y R'', independientemente el uno del otro, seleccionados entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₂), y los heterociclos de (C₅-C₁₂), aromáticos o no, que comprenden de 1 a 3 heteroátomos o (ii) R_x y R_y forman juntos una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que comprende eventualmente uno o varios dobles enlaces y/o eventualmente interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno,
- 20
- un grupo OR_x en el que R_x corresponde a un ácido graso saturado o insaturado (C₄-C₂₀), una osa o un aminoácido;
- 25

o sus sales o complejos cosméticamente aceptables,

para tratar o prevenir una degradación de la matriz extracelular cutánea que resulta de una caída de la tasa de testosterona.

30

2. Utilización cosmética de una composición que comprende del 2% al 4% en peso con respecto al peso total de la composición de uno o varios compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que R₁ a R₄ y R₁' a R₄', idénticos o diferentes, representan cada uno:

- 35
- o bien un átomo de hidrógeno,
 - o bien un átomo de halógeno,
- 40
- o bien un grupo OR_x, SR_x o NR_xR_y en el que (i) R_x y R_y, independientemente el uno del otro, se seleccionan de entre el átomo de hidrógeno, los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₁₂) arilo (C₆-C₁₈), cicloalquilo (C₃-C₆) arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₅-C₁₂) que comprende de 1 a 3 heteroátomos, NR'R'' y NHCOR'R'', siendo R' y R'', independientemente el uno del otro, seleccionados de entre el átomo de hidrógeno y los grupos alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo (C₆-C₁₂),
- 45

y los heterociclos de (C₅-C₁₂), aromáticos o no, que comprenden de 1 a 3 heteroátomos o (ii) R_x y R_y forman juntos una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que comprende eventualmente uno o varios dobles enlaces y/o eventualmente interrumpidos por un átomo de oxígeno, de azufre o de nitrógeno,

- 5
- un grupo OR_x en el que R_x corresponde a un ácido graso saturado o insaturado (C₄-C₂₀), una osa o un aminoácido,

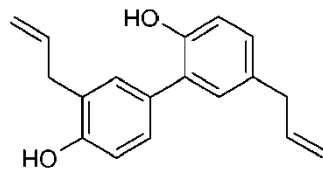
o sus sales o complejos cosméticamente aceptables,

10

para tratar o prevenir la caída del cabello que resulta de una tasa de testosterona demasiado elevada.

3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el compuesto de fórmula general (I) se selecciona de manera que sea el honkiol o el magnolol, respectivamente, de fórmula (II) y (III):

15



(II)



(III)

4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el o los compuestos de fórmula general (I) están asociados con otros compuestos que presentan propiedades diversas tales como mucopolisacáridos, vitaminas, ceramidas, sustancias antirradicalarias, filtros UV, antioxidantes así como otros activos.

20

Figura 1

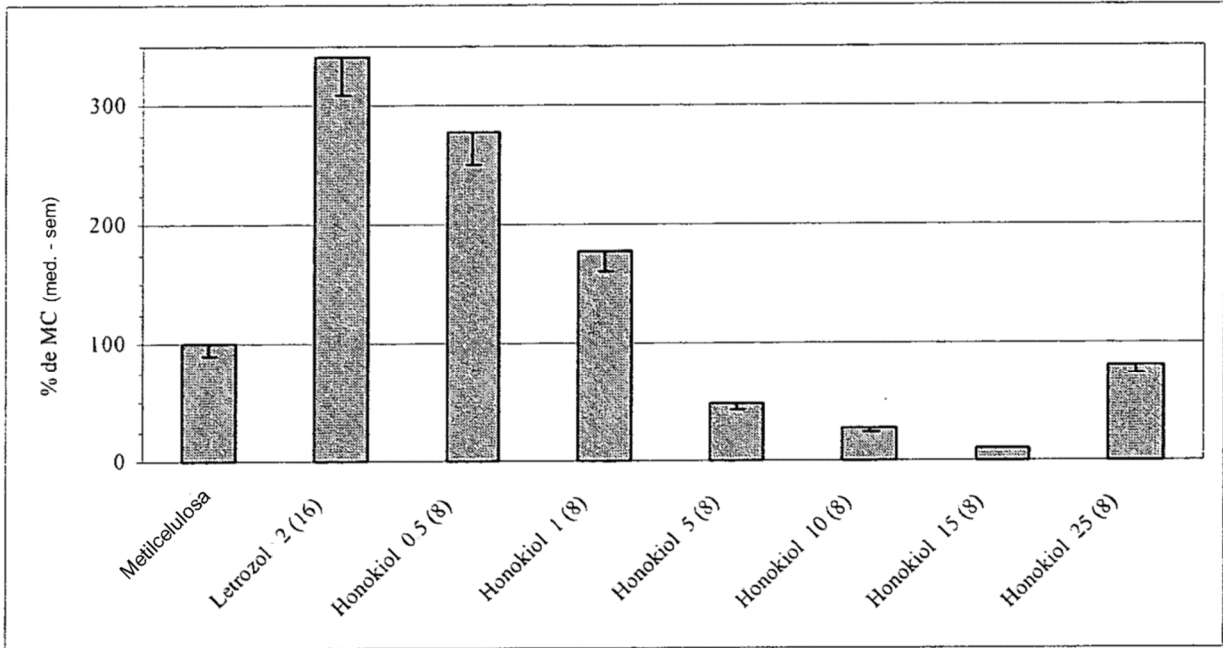


Figura 2

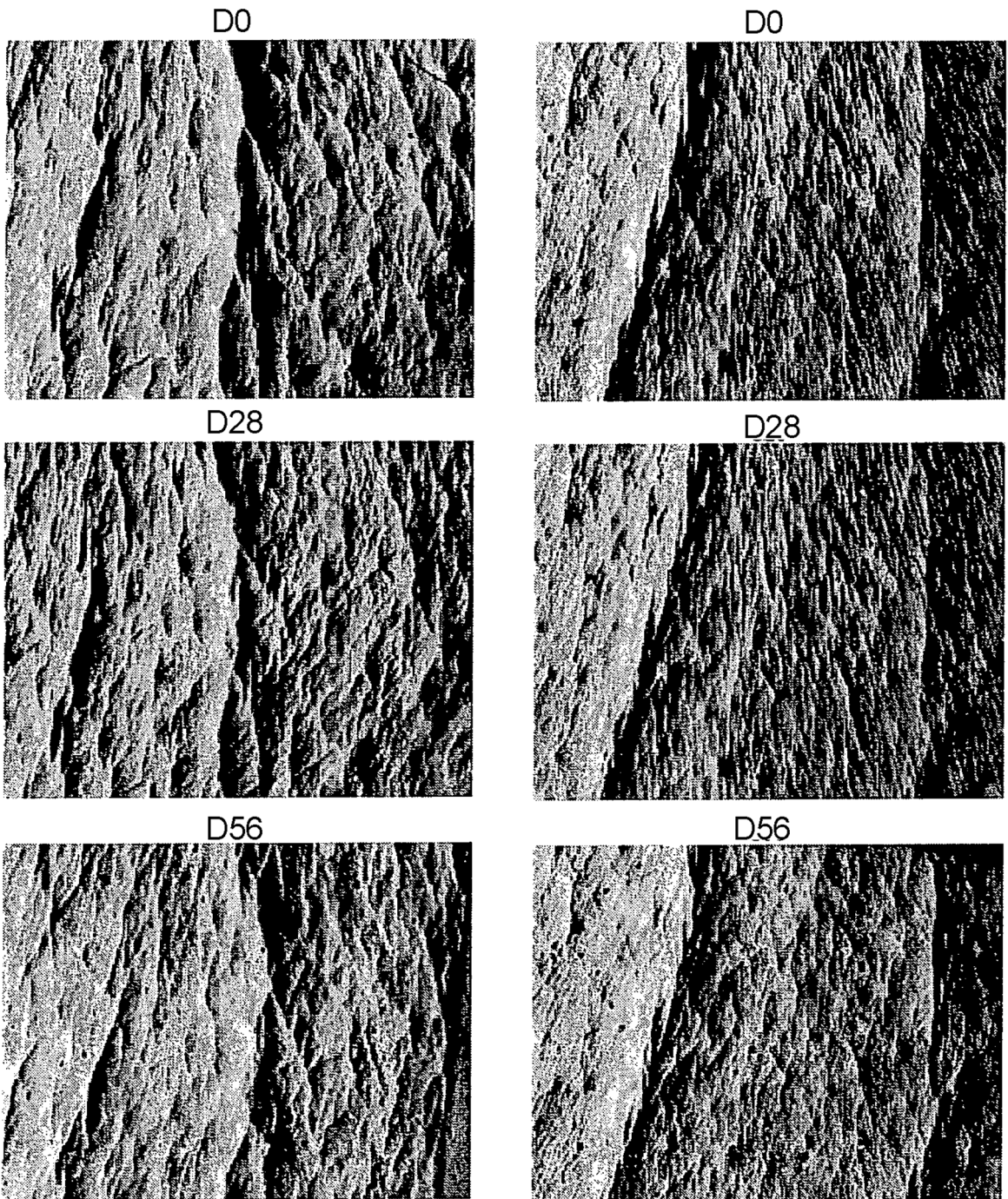
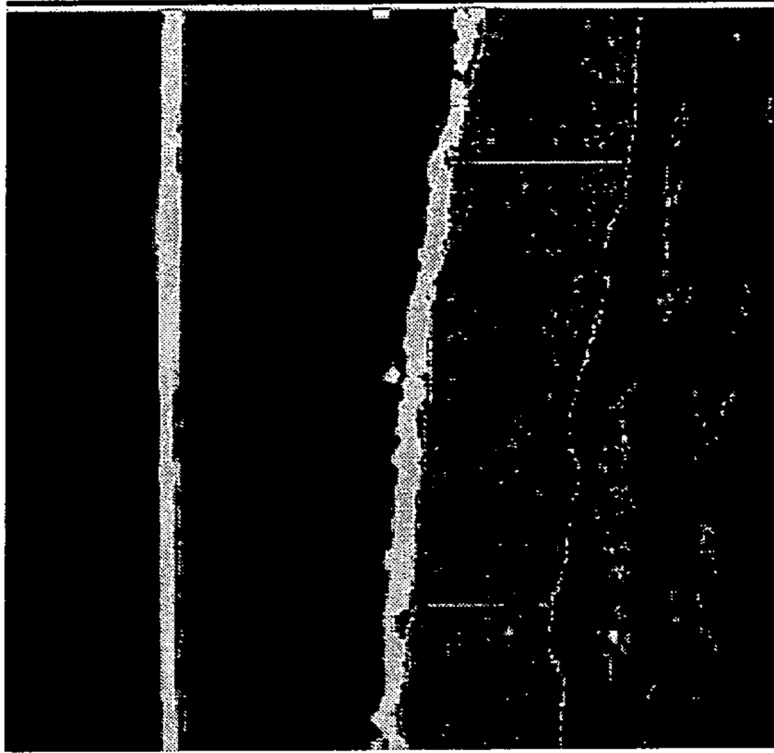


Figura 3

D0



D56

