

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 286**

51 Int. Cl.:

C08G 77/26 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

A61K 8/898 (2006.01)

C08G 77/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077790**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102209**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13821474 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2938656**

54 Título: **Polímeros molecularmente impresos de tipo sol-gel y su uso como agente anticasca**

30 Prioridad:

26.12.2012 FR 1262784

06.03.2013 US 201361773185 P

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

20.02.2017

73 Titular/es:

L'OREAL (100.0%)

14 rue Royale

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

GREAVES, ANDREW;

RIBAUD, CHRISTÈLE;

MANFRE, FRANCO;

HAUPT, KARSTEN y

TSE SUM BUI, JEANNE BERNADETTE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 602 286 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

Polímeros molecularmente impresos de tipo sol-gel y su uso como agente anticaspa

Una materia objeto de la invención son polímeros molecularmente impresos específicos de tipo sol-gel, y también una composición cosmética que los contiene, y su uso para eliminar o reducir la caspa del cuero cabelludo.

5 La aparición de caspa, que corresponde a un trastorno descamativo del cuero cabelludo, es desagradable tanto estéticamente como por la molestia que ocasiona (prurito, eritema, y similar), de manera que muchas personas que se enfrentan a este problema en grados variables desean librarse de ella eficaz y permanentemente.

10 La caspa corresponde a una descamación excesiva y visible del cuero cabelludo que resulta de la multiplicación excesivamente rápida de las células epidérmicas. Este fenómeno puede estar ocasionado en particular por microtraumas de naturaleza física o química, tales como tratamientos del cabello excesivamente agresivos, condiciones climáticas extremas, nerviosismo, dieta, fatiga o contaminación, pero se ha demostrado que las condiciones de la caspa resultan habitualmente 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 levaduras del género *Malassezia* (previamente conocida como *Pityrosporum ovale*) y que está presente de forma natural en el cuero cabelludo.

15 A fin de combatir la caspa, se conoce el uso de agentes antifúngicos aplicados tópicamente. Estos agentes están destinados, por su poder antifúngico, a 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.). Se puede hacer mención, como agentes anticaspa usados para su acción antifúngica, de cinc piritiona, piroctona olamina o disulfuro de selenio. Estos agentes activos pueden tener un impacto desfavorable sobre la calidad global del cuero cabelludo, incluyendo la sequedad del cuero cabelludo, el color del cabello y el entorno (The Antiseptic, 2004, 201(1), 5-8).

20 En el documento "Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: *Malassezia* Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity", Y.M. DeAngelis et al., J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., 10, 295-297, 2005, se describe el ácido oleico presente en el sebo como inductor de la producción de *Malassezia*, que da como resultado la formación de caspa.

25 De este modo, sigue existiendo la necesidad de encontrar nuevos agentes anticaspa que sean eficaces sin las desventajas mencionadas anteriormente, en particular que no tengan una actividad antifúngica, y que puedan neutralizar la acción de ácido oleico sobre el cuero cabelludo y de este modo prevenir la colonización excesiva del cuero cabelludo por *Malassezia* sp.

30 Sorprendentemente, la compañía solicitante ha encontrado ahora que el uso de ciertos polímeros impresos de tipo sol-gel como se definen más abajo hace posible atrapar específicamente los ácidos grasos de C_{14} - C_{20} que son la causa de la formación de caspa, en particular ácido oleico.

35 De este modo, estos polímeros molecularmente impresos específicos hacen posible atrapar el ácido oleico presente en el cuero cabelludo, y de este modo prevenir la colonización del cuero cabelludo por microorganismos de *Malassezia*. De este modo, hacen posible reducir o prevenir la aparición de la caspa.

Una materia objeto de la presente invención es así un polímero molecularmente impreso capaz de ser obtenido según un procedimiento que comprende una primera etapa de polimerización de una mezcla que comprende:

- 40 i) uno o más silanos de fórmula (I) como se define más abajo;
- ii) uno o más agentes de reticulación escogidos de ortosilicatos de tetraalquilo (C_1 - C_4); y
- iii) agua;
- iv) uno o más disolventes porógenos;
- v) uno o más ácidos grasos de C_{14} - C_{20} ;

45 seguido de una segunda etapa de retirada del ácido graso de C_{14} - C_{20} presente en el polímero obtenido al concluir la primera etapa.

Otra materia objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de polímero molecularmente impreso como se define anteriormente.

Otra materia objeto de la invención es una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polímero molecularmente impreso como se define anteriormente.

50 Otra materia objeto de la invención es un método cosmético para prevenir y/o tratar la caspa del cuero cabelludo, en

particular la ocasionada por levaduras del género *Malassezia*, caracterizado por que comprende la aplicación, al cuero cabelludo, de un polímero impreso como se define anteriormente o de una composición cosmética que lo comprende.

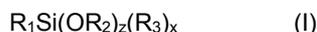
5 Otra materia objeto de la invención es el uso cosmético de polímero impreso como se define anteriormente como agente activo para prevenir y/o tratar caspa del cuero cabelludo.

Los polímeros molecularmente impresos o MIPs son materiales que se usan ampliamente por sus aplicaciones en los campos de la biotecnología, química, cromatografía, química analítica y biología (J. Mol. Recognit., 19, 106-180 (2006); Molecularly Imprinted Materials: Science and Technology, Marcel Dekker, NY, M. Yan y O. Ramstrom (2005)). El concepto de impresión molecular se refiere al famoso principio de Emil Fisher de la "llave y cerradura" conocido desde 1894 para enzimas con su ligando (Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry, 1-20 (1994)). La impresión molecular consiste más específicamente en producir un polímero que comprende cavidades específicas en la forma y tamaño de una molécula diana o "impresión", también conocida como *molde*, que sirve como medida para la formación de sitios de reconocimiento que muestran una complementariedad en forma con la molécula impresa. Las impresiones moleculares son polímeros preparados a partir de monómeros funcionales polimerizados alrededor de una molécula, también conocida como "molde". El monómero se escoge así para desarrollar interacciones no covalentes (enlace de hidrógeno, electrostática, interacciones iónicas, y no iónicas, de hecho incluso de baja energía, tales como enlaces de Van der Waals, o apilamiento π - π) con el molde. La polimerización se llevará a cabo subsiguientemente en un disolvente "porógeno" entre los monómeros complejados con el *molde* y un agente de reticulación, para formar cavidades específicas. Los enlaces entre el *molde* y los monómeros polimerizados (subsiguientes a la hidrólisis, condensación) se rompen subsiguientemente por medio de disolventes adecuados para extraer el *molde* del soporte polimérico. La extracción de la molécula *molde* deja entonces sitios de reconocimiento vacantes con una afinidad elevada por la molécula diana. La forma y el tamaño de la impresión, y también la disposición espacial de los grupos funcionales dentro de la cavidad de reconocimiento, son complementarios a la molécula molde, e incluyen sitios de interacciones específicas con esta misma molécula.

25 Este tipo de atrapamiento selectivo se describe en varios documentos científicos (véanse, por ejemplo, Analytical Chemistry, "Molecularly imprinted polymers: the next generation", 75(17), 376-383, (2003); Chemical Engineering Journal, "Selective separation of basic and reactive dyes by molecularly imprinted polymers (MIPs)", 149(1-3), 263-272, (2009), Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, "Molecular Imprinting", D. Spivak; accesible en línea desde 25/06/2010, DOI: 10.1002/0471238961.molespiv.a01; *Molecularly Imprinted Polymers*; B.R. Hart y K.J. Shea, 30 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471216275.esm054/full>, Encyclopedia of Polymer, Science and Technology, accesible en línea desde 15/07/2002; DOI: 10.1002/0471216275.esm054; J. Sep. Sci., M. Lasàková y P. Jandera, 32, 799-812).

El método de polimerización usado para fabricar los polímeros molecularmente impresos según la invención es el procedimiento de polimerización de sol-gel. El procedimiento de sol-gel hace posible fabricar un polímero inorgánico mediante reacciones químicas simples conocidas por una persona experta en la técnica (véanse, por ejemplo, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, "Sol-Gel Technology", A. C. Pierre, puesta en línea el 13/07/2007, DOI: 10.1002/0471238961.19151208051403.a01.pub2; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471238961.19151208051403.a01.pub2/pdf>, y Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, "Aerogels", N. Hüsing y U. Schubert, puesta en línea el 15/12/2006, DOI: 40 10.1002/14356007.c01_c01.pub2; http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.c01_c01.pub2/pdf). Durante la transformación del medio de reacción, la viscosidad aumenta, cambiando desde el "sol", que se define como la suspensión coloidal de partículas muy pequeñas, hasta una red rígida y porosa, conocida como "gel".

El polímero molecularmente impreso se prepara a partir del silano de la siguiente fórmula (I):



45 en la que:

- R_1 es una cadena de hidrocarburo de C_1 - C_6 saturada o insaturada, lineal o ramificada, y cíclica o acíclica, sustituida con un grupo escogido de:
 - un grupo amina NH_2 o NHR , con R = alquilo de C_1 - C_4 ,
 - un grupo arilo o ariloxi sustituido con un grupo amino o con un grupo aminoalquilo de C_1 - C_4 ,
- 50 siendo posible que R_1 esté interrumpido en su cadena por un heteroátomo (O, S, NH) o un grupo carbonilo (CO), estando R_1 enlazado al átomo de silicio directamente vía un átomo de carbono,
- R_2 y R_3 , que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,
- z representa un número entero que oscila de 1 a 3, y

- x representa un número entero que oscila de 0 a 2,

con $z + x = 3$.

Preferiblemente, R_2 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, R_2 representa un grupo alquilo lineal que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

- 5 Preferiblemente, R_2 representa un grupo etilo.

Preferiblemente, R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, R_3 representa un grupo alquilo lineal que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, R_3 representa un grupo metilo o etilo.

Preferiblemente, R_1 es una cadena acíclica.

- 10 Preferiblemente, R_1 es una cadena hidrocarbonada de C_1 - C_6 lineal o ramificada y saturada o insaturada, sustituida con un grupo amina NH_2 o NHR (R = alquilo de C_1 - C_6 , cicloalquilo de C_3 - C_6 o aromático de C_6). Preferiblemente, R_1 es una cadena hidrocarbonada de C_1 - C_6 lineal saturada sustituida con un grupo amina NH_2 . Más preferiblemente, R_1 es una cadena hidrocarbonada de C_2 - C_4 lineal saturada sustituida con un grupo amina NH_2 .

Preferiblemente, R_1 es una cadena hidrocarbonada de C_1 - C_6 lineal saturada sustituida con un grupo amina NH_2 ,

- 15 R_2 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,

R_3 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, z es igual a 3.

- 20 Preferiblemente, el silano de fórmula (I) se escoge de 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES), 2-aminoetiltriethoxisilano (AETES), 3-aminopropilmetildietoxisilano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltriethoxisilano, 3-(m-aminofenoxi)propiltrimetoxisilano, p-aminofeniltrimetoxisilano o N-(2-aminoetilaminometil)feniltrimetoxisilano. Preferiblemente, el silano (I) se escoge de 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES), 2-aminoetiltriethoxisilano (AETES), 3-aminopropilmetildietoxisilano o N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltriethoxisilano. Preferiblemente, el silano (I) es 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES).

- 25 La polimerización de sol-gel se lleva a cabo en presencia de un agente de reticulación escogido de ortosilicatos de tetraalquilo (C_1 - C_4). En particular, el agente de reticulación se puede escoger de tetraethoxisilano (TEOS) o tetramethoxisilano (TMOS). Preferiblemente, el agente de reticulación es tetraethoxisilano (TEOS).

La polimerización de sol-gel se lleva a cabo en presencia de agua a fin de provocar la hidrólisis del silano (I) y después su condensación.

- 30 La polimerización se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador ácido, en particular a fin de acelerar la reacción de condensación, tal como, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, o ácidos orgánicos, tales como ácido acético.

La polimerización se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador básico, tal como, por ejemplo, amoníaco acuoso.

- 35 En particular, en los documentos "Catalysts and the structure of SiO_2 sol-gel films", Journal Of Materials Science, 35 (2000), 1835-184, y "Sol-gel processing of silica: II. The role of the catalyst", Journal of Non-Crystalline Solids, Volumen 87, Publicaciones 1-2, 2 de octubre de 1986, páginas 185-198, se describe una lista de catalizadores usados para catalizar la reacción de sol-gel.

- 40 La síntesis de este polímero se lleva a cabo según reacciones químicas conocidas por una persona experta en la técnica, que se ponen en marcha cuando los agentes reaccionantes se ponen en contacto con agua y opcionalmente con un catalizador que tiene el efecto de 1) hidrolizar los grupos alcoxi (OR_2) de los silanos para dar los grupos hidroxilo, y después 2) condensar los productos hidrolizados para dar como resultado 3) la polimerización del sistema.

El procedimiento para la preparación de los polímeros molecularmente impresos se lleva a cabo ventajosamente a una temperatura de entre 20 y 150°C inclusivamente.

- 45 Preferiblemente, en el procedimiento de preparación según la invención, el ácido graso de C_{14} - C_{20} , el silano (I) y el agente de reticulación ortosilicato de tetraalquilo (C_1 - C_4) se emplean según una relación molar de ácido graso de C_{14} - C_{20} /silano (I)/ortosilicato de tetraalquilo (C_1 - C_4) que oscila de 1/[1 a 20]/[1 a 40], preferiblemente que oscila de 1/[1 a 10]/[1 a 30] y preferentemente que oscila de 1/[1 a 5]/[1 a 5].

Los polímeros de sol-gel molecularmente impresos se preparan a partir de un disolvente porógeno que tiene preferiblemente una polaridad que hace posible i) disolver la molécula de impresión de ácido graso de C₁₄-C₂₀ y/o ii) que es adecuada para la interacción de dicha molécula de impresión de ácido graso de C₁₄-C₂₀ con el polímero molecularmente impreso.

- 5 Disolvente "porógeno" se entiende que significa un disolvente capaz de crear una red porosa capaz de transportar las moléculas de ácido graso de C₁₄-C₂₀ tan lejos como las impresiones del polímero.

El disolvente porógeno debería promover también las interacciones de molécula de impresión de ácido graso de C₁₄-C₂₀/monómero y la estabilidad del complejo formado.

- 10 Según una forma preferida, cuando la disolución de la molécula de impresión en la mezcla de prepolimerización lo demande, el disolvente porógeno se escoge de disolventes orgánicos próticos polares, tales como agua o alcoholes de C₁-C₈, tales como etanol. Según otra realización preferida, el disolvente porógeno es un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dialquilformamidas (dimetilformamida, dietilformamida), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), N-etil-2-pirrolidinona (NEP), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) y dimetilsulfóxido (DMSO).

También se puede hacer uso de una mezcla de disolventes porógenos.

- 15 Preferiblemente, el disolvente porógeno usado según la invención es un disolvente escogido de disolventes (a)próticos polares, tales como agua, alcoholes de C₁-C₈, tales como etanol, y acetonitrilo, y sus mezclas.

Las moléculas de impresión o molde:

El objetivo de la invención es hacer disponible un polímero molecularmente impreso que capture ácidos carboxílicos grasos de C₁₄-C₂₀ saturados o insaturados, en particular ácido oleico, en la superficie del cuero cabelludo.

- 20 Como se observa anteriormente, el "molde" de ácidos carboxílicos grasos de C₁₄-C₂₀ es un compuesto que imita el ácido oleico, que provoca caspa, en el polímero molecularmente impreso, a fin de que el polímero molecularmente impreso sea capaz subsiguientemente de capturar ácido oleico cuando se aplica al cuero cabelludo.

- 25 Como ácido carboxílico graso de C₁₄-C₂₀ saturado o insaturado, se puede hacer mención de ácido mirístico (C14:0), ácido miristoleico (C14:1), ácido pentadecanoico (C15:0), ácido palmítico (C16:0), palmitoleico ácido (C16:1), ácido sapiénico (C16:1), ácido heptadecanoico (o ácido margárico) (C17:0), ácido esteárico (C18:0), ácido oleico (C18:1), ácido araquídico (C20:0) o ácido eicosenoico (C20:1). Preferiblemente, el ácido graso es ácido oleico.

El procedimiento para la preparación del polímero impreso según la invención comprende:

una primera etapa de polimerización de una mezcla, que comprende:

- 30 i) uno o más silanos de fórmula (I) definidos más abajo;
 ii) uno o más agentes de reticulación escogidos de ortosilicatos de tetraalquilo (C₁-C₄); y
 iii) agua;
 iv) uno o más disolventes porógenos;
 v) uno o más ácidos grasos de C₁₄-C₂₀;

- 35 seguido de una segunda etapa de retirada del ácido graso de C₁₄-C₂₀ presente en el polímero obtenido al terminar la primera etapa.

- 40 La etapa de retirada se lleva a cabo lavando el polímero obtenido en la primera etapa con un disolvente de lavado. El disolvente de lavado se puede escoger de alcoholes de C₁-C₄, agua, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dialquilformamidas (dimetilformamida, dietilformamida), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), N-etil-2-pirrolidinona (NEP), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO), cloroformo, ácido acético, amoniaco acuoso, dietilamina, y sus mezclas.

Tras el lavado, el polímero impreso ya no comprende el ácido graso de C₁₄-C₂₀.

De este modo, las impresiones vacías hacen posible que el polímero sea capaz de capturar ácido oleico cuando se aplica al cuero cabelludo.

Caracterización del MIP

- 45 La caracterización del MIP consiste en demostrar la formación de las impresiones y evaluar su número y su afinidad por la molécula diana. Estos resultados se pueden complementar mediante un estudio de la morfología del material (tamaño y forma de las partículas, porosidad y superficie específica). Estos métodos son conocidos por una persona experta en la técnica (véase, por ejemplo, punto 1.7, p. 49, de la tesis doctoral de junio de 2010 de R. Walsh,

Development and Characterization of MIP [http://repository.wit.ie/1619/1/Development and characterisation of molecularly imprinted suspension polymers.pdf](http://repository.wit.ie/1619/1/Development%20and%20characterisation%20of%20molecularly%20imprinted%20suspension%20polymers.pdf)).

La composición cosmética según la invención comprende el polímero molecularmente impreso como se describe anteriormente y un medio fisiológicamente aceptable.

- 5 La expresión "medio fisiológicamente aceptable" se entiende que significa un medio compatible con tejidos cutáneos, tales como la piel y el cuero cabelludo.

El polímero molecularmente impreso según la invención puede estar presente en la composición cosmética en un contenido que oscila de 0,1% a 20% en peso, preferiblemente que oscila de 0,1% a 10% en peso, y preferentemente que oscila de 0,1% a 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- 10 El medio fisiológicamente aceptable de la composición puede estar compuesto más particularmente de agua y opcionalmente de un disolvente orgánico fisiológicamente aceptable escogido, por ejemplo, de alcoholes inferiores que comprenden de 2 a 8 átomos de carbono y en particular de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etanol, isopropanol, propanol o butanol, polietilenglicoles que tienen de 6 a 80 unidades de óxido de etileno, y polioles, tales como propilenglicol, isopreno glicol, butileno glicol, glicerol y sorbitol.

- 15 Las composiciones según la invención se pueden proporcionar en todas las formas de formulación usadas convencionalmente para una aplicación tópica, y en particular en forma de disoluciones acuosas o acuosas/alcohólicas, de emulsiones de aceite en agua (O/W), agua en aceite (W/O) o múltiples (triples: W/O/W o O/W/O), de geles acuosos o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa usando esférulas, siendo posible que estas esférulas sean nanopartículas poliméricas, tales como nanoesferas y nanocápsulas, o vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas u oleosomas). Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

Además, las composiciones usadas según la invención pueden ser más o menos fluidas, y pueden tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, un ungüento, una leche, una disolución, un suero, una pasta, una mousse o un champú.

- 25 Las composiciones usadas según la invención comprenden adyuvantes empleados habitualmente en el campo cosmético y escogidos en particular de agua, aceites, ceras, pigmentos, cargas, tintes, tensioactivos, emulsionantes, agentes activos cosméticos, agentes protectores de la radiación UV, polímeros, espesantes, polímeros formadores de película, conservantes, fragancias, bactericidas, absorbentes de olores, o antioxidantes.

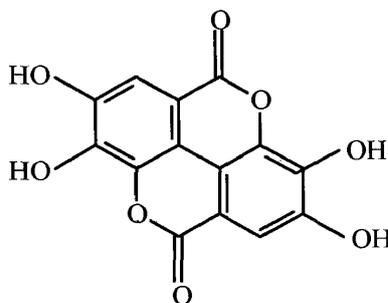
- 30 Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las usadas convencionalmente en el campo bajo consideración, por ejemplo de 0,01% a 20% del peso total de la composición.

Agentes activos anticaspa adicionales

La composición según la invención puede comprender un agente activo anticaspa adicional escogido en particular de ácido elágico y sus éteres, sales de ácido elágico y sus éteres, sales de piritiona, derivados de 1-hidroxi-2-piridona y (poli)sulfuros de selenio, y también sus mezclas.

- 35 El ácido elágico, o 2,3,7,8-tetrahidroxi[1]benzopirano[5,4,3-cde][1]benzopiran-5,10-diona, es una molécula bien conocida que está presente en el reino vegetal. Se hace referencia a la publicación del Índice Merck, 20ª edición (1996), nº 3588.

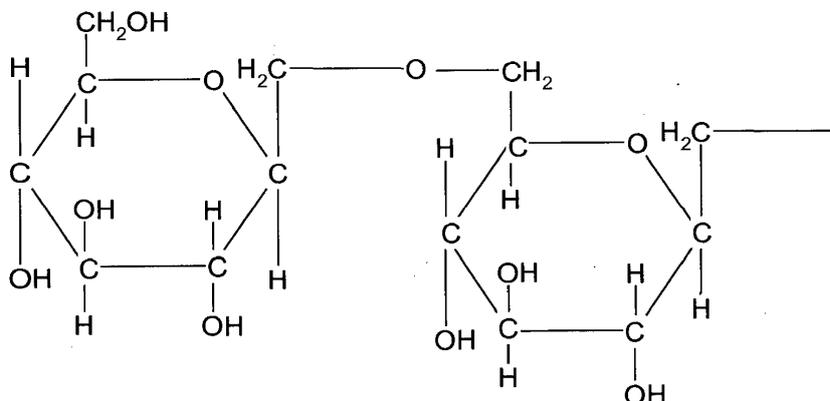
El ácido elágico muestra la siguiente fórmula química:



- 40 que comprende cuatro anillos condensados.

El éter o éteres de ácido elágico, que se pueden usar según la invención, se escogen preferiblemente de los mono-, di-, tri- o poliéteres obtenidos mediante eterificación de uno o más grupos hidroxilo (uno de los cuatro grupos OH de ácido elágico) de ácido elágico para dar uno o más grupos OR, escogiéndose R de grupos alquilo de C₂-C₂₀, grupos polioxilalquilenos, y en particular grupos polioxi-etileno y/o polioxi-propileno, y grupos derivados de uno o más mono-

polisacáridos, tales como, por ejemplo, el grupo de la siguiente fórmula:



En el caso de los di-, tri- o poliéteres de ácido elágico, los grupos R como se definen anteriormente pueden ser idénticos o diferentes.

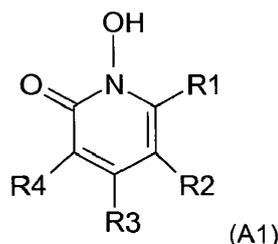
- 5 Preferiblemente, estos éteres de ácido elágico se escogen de ácido 3,4-di-O-metil elágico, ácido 3,3',4-tri-O-metil elágico y ácido 3,3'-di-O-metil elágico.

- 10 La sal o sales de ácido elágico y/o de sus éteres, que se pueden usar según la invención, se escogen preferiblemente de sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, tales como la sal de sodio, potasio, calcio y magnesio, la sal de amonio y las sales de aminas, tales como sales de trietanolamina, monoetanolamina, arginina y lisina. Preferiblemente, la sal o sales de ácido elágico y/o de sus éteres, que se pueden usar según la invención, se escogen de sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos, en particular las sales de sodio, potasio, calcio o magnesio.

La piritiona es el compuesto 1-hidroxi-2(1H)-piridintiona o 1-óxido de 2-piridintiol.

- 15 Las sales de piritiona capaces de ser usadas en el contexto de la invención son en particular las sales de metales monovalentes y las sales de metales divalentes, tales como las sales de sodio, calcio, magnesio, bario, estroncio, cinc, cadmio, estaño y circonio. Se prefieren particularmente las sales de metales divalentes, y en particular la sal de cinc (cinc piritiona).

Los derivados de 1-hidroxi-2-piridona se escogen preferiblemente de los compuestos de fórmula (A1) o sus sales:



- 20 en la que:

- 25 - R1 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 17 átomos de carbono; un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono; un grupo cicloalquil-alquilo, teniendo el grupo cicloalquilo de 5 a 8 átomos de carbono y teniendo el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo arilo o aralquilo, teniendo el grupo arilo de 6 a 30 átomos de carbono y teniendo el grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo aril-alquénilo, teniendo el grupo arilo de 6 a 30 átomos de carbono y teniendo el grupo alquénilo de 2 a 4 átomos de carbono; siendo posible que los grupos cicloalquilo y arilo como se definen antes estén sustituidos con uno o más grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono o también uno o más grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono;
- 30 - R2 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo alquénilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; un átomo de halógeno o un grupo bencilo;
- R3 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo; y
- R4 representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo alquénilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono; un grupo metoximetilo; un átomo de halógeno o un grupo bencilo.

Entre estos compuestos, aquellos que se prefieren particularmente consisten en 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridona y 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2(1H)-piridona.

5 Entre las sales que se pueden usar, se puede hacer mención de las sales de alcanolaminas (C₁-C₄) inferiores, tales como etanolamina y dietanolamina, sales de amina o alquilamina, y también las sales con cationes inorgánicos, tales como sales de amonio y las sales de metales alcalinos o de metales alcalino-térreos.

Se dará muy particularmente preferencia a la sal de monoetanolamina de 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridinona (o piroctona), más habitualmente denominada como piroctona olamina u octopirox.

10 Entre los (poli)sulfuros de selenio, se puede hacer mención de disulfuro de selenio y los polisulfuros de selenio de fórmula Se_xS_y en la que x e y son números tales que x + y = 8. El disulfuro de selenio se proporciona en forma de un polvo, cuyas partículas tienen generalmente un tamaño de partículas menor que 200 μm, y preferiblemente menor que 25 μm.

Preferiblemente, el agente anticasca se escoge de ácido elálgico, cinc piritona, piroctona olamina y disulfuro de selenio, y también su mezcla.

15 Los agentes activos anticasca adicionales pueden estar presentes en la composición según la invención en una proporción de 0,001% a 30% en peso, y preferiblemente en una proporción de 0,5% a 25% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención sin, sin embargo, limitar su alcance.

EJEMPLOS

Síntesis de los polímeros molecularmente impresos (o MIPs)

20 **Ejemplo 1 (invención) y Ejemplo 2 (fuera de la invención):**

Agentes reaccionantes y disolventes usados:

	Molde (ácido oleico)	APTES	TEOS	H ₂ O	Etanol	HCl (a 35% en peso en agua)
Ejemplo 1 (invención)	282,46 mg	1,87 ml	6,69 ml	1,04 ml	4,44 ml	1,48 ml
Ejemplo 2 (fuera de la invención)	0	1,87 ml	6,69 ml	1,04 ml	4,44 ml	1,48 ml

APTES: (3-aminopropil)trióxido de silano; TEOS: ortosilicato de tetraetilo

25 Ejemplo 1: Los agentes reaccionantes y disolventes se mezclan en un vaso de precipitados y después se agitan a 60°C toda la noche. La mezcla de reacción se filtró, y el precipitado se secó en un horno a 100°C toda la noche. Tras la polimerización y la obtención del polímero impregnado con ácido oleico, el polímero impregnado se lavó 3 veces con una disolución 0,1 M de hidróxido amónico a 60°C y dos veces con metanol. Subsiguientemente, el polímero impreso, así vaciado de ácido oleico, se secó a vacío toda la noche. Se obtuvo un polímero impreso de ácido oleico (MIP ej. 1) en forma de partículas esféricas blancas opacas. El diámetro medio de las partículas obtenidas es 1081 nm (determinado mediante dispersión de luz por difracción (DLS)).

30 Ejemplo 2: Se llevó a cabo la misma síntesis en ausencia del molde (ácido oleico) a fin de preparar un polímero no impreso (NIP). Éste actúa como referencia (polímero no selectivo). Se obtuvo un polímero blanco opaco en forma de partículas esféricas. El diámetro medio de las partículas obtenidas es 1261 nm.

Ejemplos 3 (invención) y 4 (fuera de la invención):

Agentes reaccionantes y disolventes usados:

	Molde (ácido oleico)	APTES	TEOS	H ₂ O	Etanol
Ejemplo 3 (invención)	400 μl	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	10 ml
Ejemplo 4 (fuera de la invención)	0	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	10 ml

	Molde (ácido oleico)	APTES	TEOS	H ₂ O	Etanol
Se llevó a cabo la misma síntesis como para los ejemplos 1 y 2, excepto que la polimerización se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 6 días. Para el ejemplo 4, se añadieron 90 µl de ácido acético para provocar la reacción.					

Se obtuvo un polímero impreso de ácido oleico (MIP ej. 3) y un polímero libre de impresión (NIP ej. 4) en forma de partículas esféricas blancas opacas.

Los diámetros medios de las partículas son 332 nm (ejemplo 3) y 296 nm (ejemplo 4).

5 Ejemplos 5 (invención) y 6 (fuera de la invención):

Agentes reaccionantes y disolventes usados:

	Molde (ácido oleico)	APTES	TEOS	H ₂ O	Etanol
Ejemplo 5 (invención)	400 µl	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	10 ml
Ejemplo 6 (fuera de la invención)	0	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	10 ml
Se llevó a cabo la misma síntesis como para los ejemplos 1 y 2, excepto que la polimerización se llevó a cabo a 40°C toda la noche. Para el ejemplo 6, se añadieron 90 µl de ácido acético para provocar la reacción. Se obtuvo un polímero impreso de ácido oleico (MIP ej. 5) y un polímero libre de impresión (NIP ej. 6) en forma de partículas esféricas blancas opacas.					

Ejemplo 7: Ensayo de reconocimiento

10 Los polímeros obtenidos en los ejemplos descritos anteriormente se suspendieron en una disolución 5/55/40 (mezcla en volumen) de propilenglicol/etanol/agua. Se introdujeron concentraciones crecientes de polímeros en tubos de polipropileno de 2 ml, y se añadió ácido [³H]-oleico (0,45 nM, 15 nanoCuries). El volumen final se ajustó a 1 ml. Los tubos se incubaron toda la noche a temperatura ambiente en un agitador rotatorio. Subsiguientemente se centrifugaron a 16000 g durante 15 min., y se retiró una alícuota de 500 µl del sobrenadante y se transfirió a un vial de centelleo que contiene 3 ml de líquido de centelleo (referencia 327123 de Fluka). La cantidad de radioligando libre se evaluó mediante un contador de centelleo (Beckman LS-6000 IC). Esta cantidad se comparó con la de la disolución del ácido [³H]-oleico antes de que se ponga en contacto con los polímeros. La diferencia hace posible evaluar la cantidad de ácido [³H]-oleico adsorbida.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

MIP de ejemplo 1 (invención) y NIP de ejemplo 2 (fuera de la invención)

20 La Figura 1A más abajo muestra la variación en la cantidad de ácido oleico adsorbida como una función de la concentración de polímero (MIP del ejemplo 1; NIP del ejemplo 2).

Los resultados obtenidos muestran que el MIP del ejemplo 1 (invención) es capaz de reconocer mejor el ácido oleico (mayor cantidad de ácido oleico adsorbida) que el NIP del ejemplo 2 (fuera de la invención).

MIP de ejemplo 3 (invención) y NIP de ejemplo 4 (fuera de la invención)

25 La Figura 1B más abajo muestra el cambio en la cantidad de ácido oleico adsorbida como una función de la concentración de polímero (MIP de ejemplo 3; NIP de ejemplo 4).

Los resultados obtenidos muestran que el MIP del ejemplo 3 (invención) es capaz de reconocer mejor el ácido oleico (mayor cantidad de ácido oleico adsorbida) que el NIP del ejemplo 4 (fuera de la invención).

Ejemplo 8: Reconocimiento en la superficie del estrato córneo

30 Se prepararon las siguientes disoluciones:

Disolución A1: se suspendieron 10 mg/ml del MIP del ejemplo 5 en una disolución de propilenglicol/etanol/agua: 5/55/40.

Disolución A2: se suspendieron 10 mg/ml del NIP del ejemplo 6 en una disolución de propilenglicol/etanol/agua: 5/55/40.

Disolución B: una disolución 14 mM de ácido oleico no radiomarcado en propilenglicol/etanol/agua: 5/55/40.

5 Disolución C: una disolución de ácido [³H]-oleico (3 µl – Actividad: 1 mCi/ml, actividad específica: 73 Ci/mmol, y adquirido de Sigma-Aldrich) en etanol (10 ml).

Disolución D: una mezcla de disolución B (100 µl) y disolución C (100 µl).

Se colocaron 3 trozos de estrato córneo humano (1 cm²) sobre portaobjetos de vidrio (1,4 cm²) con la cara hidrófoba del estrato córneo en la parte superior (hacia la superficie). Se añadieron las siguientes disoluciones a estos estratos córneos:

10 Estrato córneo nº 1: 2 µl de disolución D (control)

Estrato córneo nº 2: 4 µl de disolución A1, después 2 µl de disolución D (invención).

Estrato córneo nº 3: 4 µl de disolución A2, después 2 µl de disolución D (fuera de la invención)

15 Las muestras de estrato córneo tratadas se dejaron durante 3 horas en una cápsula de petri cerrada, y después se lavaron dos veces con disolución de propilenglicol/etanol/agua 5/55/40 (dos veces 2 ml) y después dos veces con una disolución acuosa al 5% en peso de sulfato de laurilo (dos veces 1,5 ml). Subsiguientemente, los trozos de estrato córneo se digirieron completamente mediante disoluciones Soluene®-350 (1 ml, adquiridas de Sigma-Aldrich). La digestión tuvo lugar a 40°C durante 1,5 horas. Las disoluciones obtenidas se añadieron a disoluciones de centelleo (5 ml, referencia 327123 de Sigma-Aldrich), y la radioactividad se midió en un contador de centelleo. La digestión es necesaria a fin de evitar interacciones entre el estrato córneo y el ácido oleico radiomarcado, que
20 pueden reducir la radioactividad medida.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 1

	Muestra nº 1 (control)	Muestra nº 2 (invención)	Muestra nº 3 (fuera de la invención)
Radioactividad medida en el estrato córneo (en desintegraciones por minuto)	363,3	87,0	339,4

25 Los resultados obtenidos se interpretan de la siguiente manera: cuanto mayor es el número de desintegraciones por minuto detectadas mediante el contador de centelleo, mayor es la radioactividad de la disolución. Un número medido de desintegraciones por minuto próximo al del control se interpreta que corresponde a la falta de inhibición de la difusión del ácido oleico en el estrato córneo. En este caso, el ácido oleico no es atrapado por el polímero.

30 Un número medido de desintegraciones por minuto que es menor que el del control se interpreta como una reducción en la difusión del ácido oleico en el estrato córneo: refleja el atrapamiento del ácido oleico en la superficie del estrato córneo por el MIP.

En teoría, la muestra nº 1 (el control) debería de tener la radioactividad más elevada. El NIP (muestra nº 3) no debería de atrapar/inhibir la difusión del ácido oleico en la piel, y de este modo debería tener una figura próxima o idéntica a la muestra nº 1. El MIP (muestra nº 2) debería tener la radioactividad más pequeña, ya que se diseñó para atrapar el ácido oleico.

35 Los resultados obtenidos que aparecen en la tabla 1 muestran que hay una reducción significativa en la radioactividad en el estrato córneo después de un pretratamiento con un MIP de la invención (ejemplo 5), que confirma que el ácido oleico es atrapado en la superficie del estrato córneo por el MIP ensayado.

Ejemplo 9: Champú anticaspa

Se prepara un champú anticaspa que comprende los siguientes ingredientes:

Lauril éter sulfato de sodio (2,2 OE) como una disolución acuosa (Texapon AOS 225
UP de Cognis)

17 g AM

ES 2 602 286 T3

Coco-betaína como una disolución acuosa (Dehyton AB 30 de Cognis)	2,5 g AM
Monoisopropanolamida de ácido de coco (Rewomid V 3203 de Goldschmidt)	2,0 g
Polímero molecularmente impreso del ejemplo 1	1 g AM
Conservantes	1,1 g
Fragancia	0,5
Agua	c.s. para 100 g

El champú, aplicado al cabello y al cuero cabelludo, hace posible aliviar la aparición de caspa.

Ejemplo 10: Loción anticaspa

Se prepara una loción anticaspa que comprende los siguientes ingredientes:

- Polímero molecularmente impreso del ejemplo 3 0,3 g AM
- 5 - Conservantes c.s.
- Agua c.s. para 100 g

La loción, aplicada al cabello y al cuero cabelludo, hace posible aliviar la aparición de caspa.

Se prepara una composición similar con el polímero del ejemplo 5.

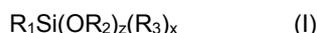
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un polímero molecularmente impreso, que comprende una primera etapa de polimerización de una mezcla que comprende:

- i) uno o más silanos;
- 5 ii) uno o más agentes de reticulación escogidos de ortosilicatos de tetraalquilo (C₁-C₄); y
- iii) agua;
- iv) uno o más disolventes porógenos;
- v) uno o más ácidos grasos de C₁₄-C₂₀;

10 seguido de una segunda etapa de retirada del ácido graso de C₁₄-C₂₀ presente en el polímero obtenido al concluir la primera etapa,

correspondiendo el silano a la siguiente fórmula (I):



en la que:

- 15 • R₁ es una cadena de hidrocarburo de C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada, y cíclica o acíclica, sustituida con un grupo escogido de:
 - un grupo amina NH₂ o NHR, con R = alquilo de C₁-C₄,
 - un grupo arilo o ariloxi sustituido con un grupo amino o con un grupo aminoalquilo de C₁-C₄,
 siendo posible que R₁ esté interrumpido en su cadena por un heteroátomo (O, S, NH) o un grupo carbonilo (CO), estando R₁ enlazado al átomo de silicio directamente vía un átomo de carbono,
- 20 • R₂ y R₃, que son idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono,
- z representa un número entero que oscila de 1 a 3, y
- x representa un número entero que oscila de 0 a 2,

con $z + x = 3$.

25 2. El procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que, para el silano (I):

- R₁ es una cadena de hidrocarburo de C₁-C₆ lineal saturada sustituida con un grupo amina NH₂,
- R₂ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₃ representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

30 3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que, para el silano (I), z es igual a 3.

4. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el silano de fórmula (I) se escoge de 3-aminopropiltrióxosilano (APTES), 2-aminoetiltrióxosilano (AETES), 3-aminopropilmetildietóxosilano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrióxosilano, 3-(m-aminofenoxi)propiltrimetóxosilano, p-aminofeniltrimetóxosilano o N-(2-aminoetilaminometil)feniltrimetóxosilano.

35 5. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el silano (I) es 3-aminopropiltrióxosilano (APTES).

6. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el ortosilicato de tetraalquilo (C₁-C₄) es tetraetóxosilano (TEOS).

40 7. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el ácido graso de C₁₄-C₂₀ es ácido oleico.

8. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido o de un catalizador básico.

9. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el ácido graso de C₁₄-C₂₀, el silano (I) y el ortosilicato de tetraalquilo (C₁-C₄) se emplean según una relación molar de ácido graso de C₁₄-C₂₀/silano (I)/ortosilicato de tetraalquilo (C₁-C₄) que oscila de 1/[1 a 20]/[1 a 40], preferiblemente que oscila de 1/[1 a 10]/[1 a 30] y preferentemente que oscila de 1/[1 a 5]/[1 a 5].
- 5 10. El procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la etapa de retirada del ácido graso se lleva a cabo lavando el polímero obtenido en la primera etapa con un disolvente de lavado escogido de alcoholes de C₁-C₄, agua, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), dialquilformamidas (dimetilformamida, dietilformamida), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), N-etil-2-pirrolidinona (NEP), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO), cloroformo, ácido acético, amoníaco acuoso, dietilamina, y sus mezclas.
- 10 11. Un polímero molecularmente impreso capaz de ser obtenido según el procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
12. Una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polímero molecularmente impreso como se reivindica en la reivindicación 11.
- 15 13. Un método cosmético no terapéutico para prevenir y/o tratar caspa del cuero cabelludo, en particular la causada por levaduras del género *Malassezia*, caracterizado por que comprende la aplicación, al cuero cabelludo, de un polímero impreso según la reivindicación 11 o de una composición cosmética que lo comprende.
14. El uso cosmético no terapéutico de polímero impreso según la reivindicación 11 como agente activo para prevenir y/o tratar caspa del cuero cabelludo.

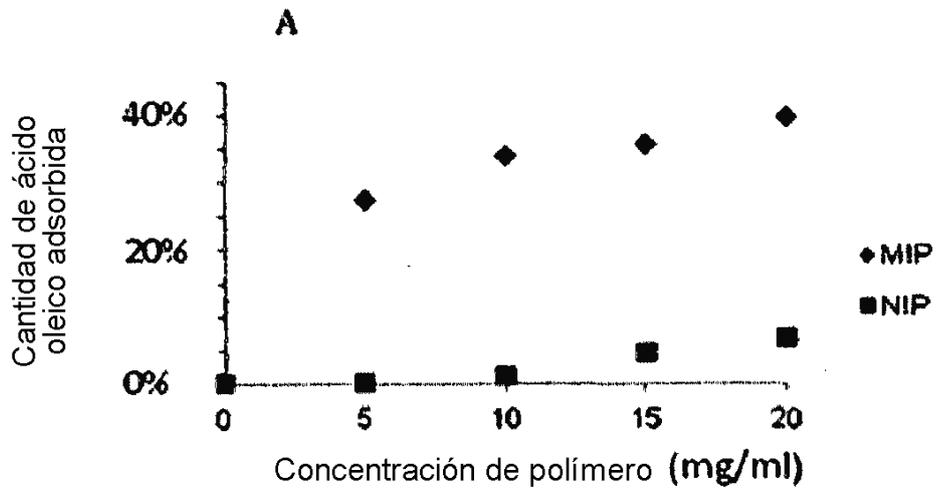


Figura 1A

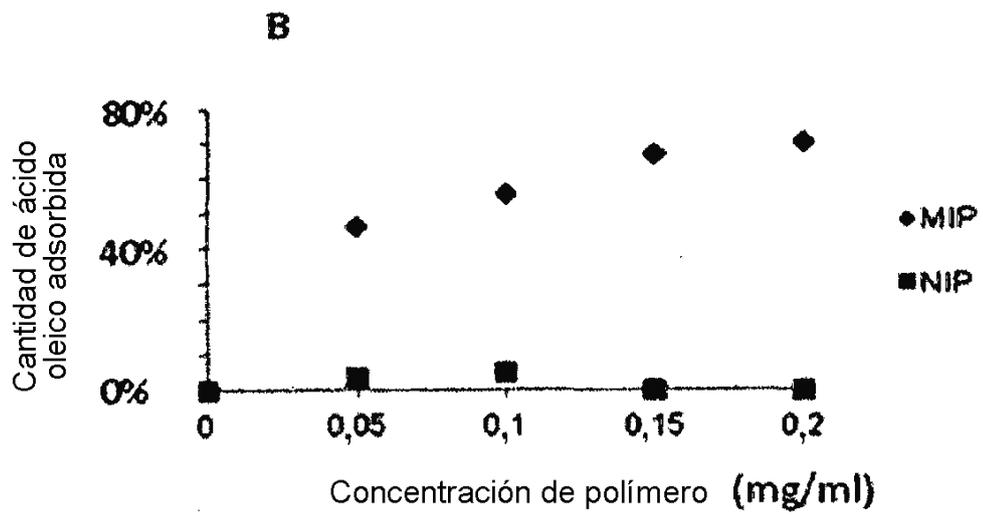


Figura 1B