

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 743**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2004 E 04290875 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 1479374**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento cosmético de los enrojecimientos**

30 Prioridad:

22.05.2003 FR 0306159

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

17.07.2017

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**MARION, CATHERINE y
SORE, GABRIELLE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 624 743 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

Procedimiento de tratamiento cosmético de los enrojecimientos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético del enrojecimiento de la piel, que comprende la aplicación tópica sobre la piel de una composición que contiene cafeína en un medio fisiológicamente aceptable.

10 La rosácea es una dermatosis benigna crónica que afecta esencialmente a la cara de sujetos de piel fina y clara, de entre 30 y 60 años, más particularmente mujeres. Se caracteriza por un eritema facial persistente, unos sofocos (flushs) frecuentes y unas telangiectasias. Aunque pueden aparecer de forma intermitente unas pápulas y pústulas, la rosácea no debe confundirse con el acné, en la medida en la que los comedones y los quistes que caracterizan el acné no son síntomas de la rosácea.

15 Precisamente, se distinguen cuatro fases en la evolución de la rosácea:

- la fase de los "flushs" o rubores vasomotores de la cara y del escote, iniciados por cambios de temperatura, esfuerzos físicos, emociones, exposiciones solares o durante la ingesta de ciertos alimentos o bebidas. Este fenómeno se debe a un retraso del vaciado de los plexos venosos;

20 - la fase de cuperosis o de eritro-cuperosis que corresponde a un estado eritematoso permanente de la cara asociado a telangiectasias. La eritrosis tiene un color variable que puede ir del rosa claro al rojo oscuro, incluso violáceo. Esta fase puede acompañarse a veces de un edema duro permanente;

25 - la fase inflamatoria con el episodio de pústulas y de pápulas inflamatorias en un fondo eritemato-telangiectásico, fase de estado característico de la rosácea; y

30 - la fase de Rinofima que es esencialmente masculino y se traduce por una hinchazón constante de ciertas zonas de la cara. El rostro es rubicundo y la nariz roja y gorda, deformada, asociada a una hiperplasia sebácea y a una reorganización fibrosa del tejido conjuntivo.

Se han propuesto diferentes tratamientos eficaces, que pueden no sólo frenar la progresión de la rosácea, sino también remediar los síntomas descritos anteriormente. Puede tratarse de tratamientos cosméticos, dermatológicos o físicos.

35 Así, se conoce utilizar unos productos anti-cuperósicos, con efecto vasculótropo, para tratar la cuperosis de ligera a moderada, característica de las dos primeras fases de la rosácea. En la tercera fase, las lesiones inflamatorias pueden ser tratadas mediante un gel o una crema antibióticos a base de metronidazol o de ácido azelaico, por ejemplo. En el caso de afección más severa, una antibioterapia por vía oral puede asociarse al tratamiento tópico.

40 En esta fase se recomienda la utilización de tetraciclinas. En la cuarta fase de la rosácea, sólo es posible recurrir a métodos físicos tales como el láser, ya que ningún medicamento es eficaz.

45 Ahora bien, estos tratamientos, y en particular los productos cosméticos aplicados tópicamente sobre la piel cuperósica, tienen el inconveniente de ser relativamente irritantes y por lo tanto mal tolerados por los sujetos que tienen generalmente una piel muy sensible. Los tratamientos menos irritantes son, por otro lado, los menos eficaces.

Se comprende por lo tanto el interés por actuar a partir de las primeras fases de la rosácea para evitar su agravamiento, recurriendo a tratamientos cosméticos no agresivos para la piel que podrán también ser utilizados en la tercera fase de la rosácea, en acompañamiento de la antibioterapia.

50 Ahora bien, la solicitante ha descubierto, de manera sorprendente e inesperada, que la cafeína permitía atenuar la eritro-cuperosis que es la fase precoz de la rosácea.

55 Este descubrimiento es tanto más sorprendente en cuando que la bibliografía menciona el papel agravante del consumo de café sobre la rosácea (WILKIN J. K., Oral thermal-induced flushing in erythematotelangiectatic rosacea, Journal of Investigative Dermatology, Enero de 1981, 76(1) :15-8) y podría llegar a reforzar la hipótesis según la cual esta condición sería desencadenada más por el calor de la bebida que por su contenido en cafeína (Diagnosing an inflamed situation (Rosacea analysis), Chemist & Druggist, 26 Mai 2001, p. 26 ; Restaurant flushing syndrome : make sure you identify its cause, Dermatology Times, Julio de 1993, p. 1).

60 Aunque estas dos últimas publicaciones ponen en duda el papel de la cafeína sobre la rosácea, no constatan sin embargo ninguna mejora de la rosácea durante la toma de cafeína y no permiten a *fortiori* dar a entender que la cafeína, aplicada tópicamente sobre la piel, pueda tener este efecto.

65 La patente US-6,352,698 describe una composición destinada al tratamiento de las pieles sensibles, que comprende un complejo hipoalergénico que puede estar constituido de una asociación de lactoferrina, de drielina, de pantenol, y

de extracto de té verde que contiene cafeína. Se indica que este complejo tiene la propiedad de disminuir el umbral de reactividad de la piel y disminuir la amplitud de las reacciones de intolerancia o inmuoalérgicas. Este complejo actuaría disminuyendo la síntesis o la expresión de neuromediadores. La composición que lo contiene podría ser utilizada para preparar un medicamento inmunomodulador utilizable en particular en el tratamiento de la rosácea.

Sin embargo, en la actualidad, la relación entre inmunodeficiencia y rosácea aún no se ha demostrado. Además, los síntomas de pieles sensibles que el complejo descrito en esta patente pretende atenuar, no están descritos precisamente y se entiende que este complejo no actúa necesariamente sobre el enrojecimiento cutáneo, pero puede, en una variante, disminuir los picores, los dolores o también el prurito clásicamente asociados a las pieles sensibles.

Por lo tanto, no era evidente que la cafeína, que es uno de los constituyentes minoritarios de los extractos de hoja de té verde, podría tener un efecto preventivo y curativo notable sobre los enrojecimientos cutáneos, en particular los relacionados con las primeras fases de la rosácea.

Por otro lado, se conoce por el documento FR-2 831 440 el efecto calmante de los extractos de *Cola nítida*. Sin embargo, la cafeína está asociada en las nueces de Cola a otros principios activos que son en particular los taninos y la teobromina. En consecuencia, de nuevo, no era evidente que la cafeína pudiera por sí misma tener un efecto sobre los enrojecimientos cutáneos.

Finalmente, se conoce por el documento WO 03/039418 el efecto anti-irritante de la cafeína. Sin embargo, no se precisa sobre qué componente de la irritación actúa este compuesto.

Ahora bien, la solicitante ha mostrado que la cafeína actuaba eficazmente sobre los enrojecimientos.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de los enrojecimientos cutáneos, que comprende la aplicación tópica sobre la piel de una composición que comprende cafeína en un medio fisiológicamente aceptable.

El procedimiento según la invención está destinado a prevenir o atenuar los enrojecimientos cutáneos de orígenes diversos, en particular los asociados a las primeras fases de la rosácea. En una variante, se puede utilizar sobre pieles irritables o irritadas, ya sea por tratamientos químicos (peelings químicos), físicos (láser) o medicamentosos (ácido retinoico, hidroxiácidos). En una variante, puede ser útil en la prevención o el tratamiento de los enrojecimientos de origen inflamatorio, en particular las foliculitis, tales como las posteriores al afeitado.

La composición según la invención se aplica ventajosamente, por lo tanto, sobre personas que presentan al menos uno de los síntomas siguientes: una rosácea, una piel irritada o irritable o una foliculitis. Por ejemplo, se utiliza posteriormente a un peeling químico o físico.

La composición según la invención se aplica preferentemente sobre la cara.

Contiene un medio fisiológicamente aceptable y una cantidad eficaz de cafeína, por ejemplo una cantidad comprendida entre el 0,05% y el 3% en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 1% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con la piel y eventualmente con las mucosas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

La composición según la invención puede tener la forma en particular de una solución acuosa o de una dispersión de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda de tipo crema o gel, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Puede eventualmente ser aplicada sobre la piel en forma de aerosol. Puede también presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

Esta composición puede ser utilizada como producto de cuidado, como producto de limpieza o como producto de maquillaje de la piel.

Cuando la composición utilizable según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5% al 80%, y preferentemente del 5% al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo cosmético. El emulsionante y el coemulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va del 0,3% al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede, además, contener unas vesículas lipídicas.

5 Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites vegetales (fracción líquida de la manteca de ka rité, el aceite de girasol), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de Purcelina), los aceites o ceras siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéteres), las ceras de abeja, de carnauba o parafina. Se pueden añadir a estos aceites unos alcoholes grasos y unos ácidos grasos (ácido esteárico).

Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar por ejemplo el monoestearato de glicerol, el polisorbato 60 y los estearatos de polietilenglicol (20 OE, 40 OE, 100 OE).

10 De manera conocida, la composición de la invención puede también contener los adyuvantes habituales en los campos cosmético y dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los pigmentos, los agentes quelantes, y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en los campos considerados, y por ejemplo del 0,01% al 20%, del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa, en las vesículas lipídicas y/o en las nanopartículas. Se seleccionarán con el fin de no perjudicar a las propiedades buscadas según la invención.

20 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbomer), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliácilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba.

25 Como activos, se prefiere que la composición según la invención contenga además al menos un compuesto seleccionado entre: el ácido ascórbico y sus derivados tales como el glucósido de ascorbilo, el ascorbilo fosfato de magnesio y sus mezclas; la niacinamida; el tocoferol y sus derivados tales como sus ésteres, en particular el acetato de tocoferol; los galactolípidos, extractos en particular de avena.

30 Otras características y ventajas de la invención destacarán mejor a partir de los ejemplos siguientes, dados a título ilustrativo y no limitativo. A continuación, las proporciones se dan en porcentaje ponderal, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplos

35 Ejemplo 1: Estudio *in vivo*

a) protocolo

40 Se han aplicado dos fórmulas A y B que contiene cafeína cada una sobre un panel, respectivamente de 50 y 62 mujeres que presentan una rosácea de fase 2 (eritema permanente y/o telangiectasias), durante dos meses, a razón de dos veces por día. Se efectuaron una evaluación clínica dermatológica y unas mediciones por láser Doppler u cromametria al principio del tratamiento y después de ocho semanas.

45 Estas fórmulas tenían la composición siguiente:

	Fórmula A	Fórmula B
Neutralizante	0,18%	0,17%
Niacinamida	4%	4%
Colorantes	cs	cs
Tensioactivo no iónico	3%	3%
Conservantes	cs	cs
Alcohol	5%	5%
Acetato de tocoferol	0,2%	0,2%
Citrato de sodio	0,3%	0,3%
Cafeína	0,3%	--
Rutinil disulfato de sodio	--	1%
Vitamina K (fitonadiona)	--	0,5%
Espesantes	0,4%	0,4%
Glicerina	5%	5%
Isononanoato de isononilo	10%	10%
Alcohol cetílico	1,5%	1,5%
Aceite de silicona	5%	5%
Glucósido de ascorbilo	1,5 %	1,5%
Cargas	8%	8%
Glicolípidos	0,25%	0,25%

	Fórmula A	Fórmula B
Acido cítrico	0,05%	0,05%
Agua	csp 100%	csp 100%

b) Resultados

5 Al final de ocho semanas de tratamiento con la fórmula B (ejemplo comparativo), no se ha observado ninguna variación significativa del parámetro “a” (color rojo) en cromimetría y una ligera disminución del parámetro “L”, que refleja un oscurecimiento de la piel. Sin embargo, es significativa la disminución del flujo sanguíneo a nivel de la cara, medido por láser Doppler.

10 En comparación, después de ocho semanas de tratamiento con la fórmula A (ejemplo según la invención), se ha observado una disminución significativa del parámetro “a” medido por cromatografía, y por lo tanto del enrojecimiento de la cara, así como un aumento significativo del parámetro “L” que refleja un aclarado significativo de la tez. La reducción de flujo sanguíneo a nivel de la cara es muy significativa.

15 c) Conclusión

Los resultados anteriores muestran que la fórmula A según la invención atenúa más eficazmente los enrojecimientos característicos de las primeras fases de la rosácea que la fórmula que contiene unos activos vasculoprotectores – supuestamente eficaces contra la rosácea según la bibliografía -.

20 Ejemplo 2: composiciones cosméticas

2.1 – Emulsión H/E

Cafeína	1%
Isononanoato de isononilo	10%
Talco	8%
Goma xantana	0,2%
Alcohol	5%
Glicerina	5%
Mezcla de estearato de glicerilo y de estearato oxietilenado (100 OE)	3%
Alcohol cetílico	1,5%
Copolímero acrílico (Pemulen TR2)	0,3%
Hidróxido de sodio	0,2%
Conservantes	1%
Agua	csp 100%

25 2.2 – Emulsión E/siliconas

Cafeína	0,1%
Aceite de albaricoque	6%
Ciclopentasiloxano y polidimetilsiloxano oxietilenado (18 OE) y oxipropilenado (18 OP)	15%
Glicerina	23%
Cargas	0,5%
Conservantes	1%
Hidróxido de sodio	1,8%
Agua	csp 100%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende cafeína en un medio fisiológicamente aceptable, destinada a ser utilizada para prevenir o atenuar los enrojecimientos cutáneos de las foliculitis o los enrojecimientos cutáneos asociadas a las primeras fases de la rosácea, caracterizada por que se utiliza por aplicación tópica sobre la piel de la cara.
2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que contiene del 0,1 al 1% en peso de cafeína, con respecto a su peso total.
- 10 3. Composición para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada por que contiene además al menos un compuesto seleccionado entre: el ácido ascórbico y sus derivados; la niacinamida; y el tocoferol y sus derivados.
- 15 4. Composición para su utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que los derivados de ácidos ascórbico se seleccionan entre: el glucósido de ascorbilo, el ascorbilfosfato de magnesio y su mezcla.
5. Composición para su utilización según la reivindicación 3, caracterizada por que los derivados de tocoferol se seleccionan entre los ésteres de tocoferol, en particular el acetato de tocoferol.