

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 983**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2008** **PCT/EP2008/001644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2008** **WO08107137**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2008** **E 08716166 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018** **EP 2134319**

54 Título: **Composiciones que comprenden un refrigerante fisiológico**

30 Prioridad:

02.03.2007 GB 0704163

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

24.04.2018

73 Titular/es:

GIVAUDAN S.A. (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH

72 Inventor/es:

WATSON, MICHAEL, STEVEN;
WATKINS, STEPHEN, DAVID y
TONDEUR, SANDER

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 664 983 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

Composiciones que comprenden un refrigerante fisiológico

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a una mejora en los efectos de enfriamiento de composiciones, tales como productos cosméticos, artículos de higiene personal y productos farmacéuticos aplicadas de forma tópica.

10 Antecedentes de la invención

Los agentes de enfriamiento fisiológicos se utilizan en formulaciones tópicas para conferir una sensación de enfriamiento en la piel. Estos realmente no enfrían la temperatura de la piel sino que interactúan con los receptores de frío y calor presentes en la piel para dar al individuo la percepción de una sensación fría o cálida. El mecanismo exacto de la interacción entre el refrigerante y los receptores nerviosos no se entiende completamente, pero sin querer ajustarse a ninguna teoría, se cree que los agentes refrigerantes fisiológicos afectan a los canales de calcio o al transporte de calcio asociados con un número de receptores que se encuentran en la piel. Esta interacción provoca una mayor estimulación de los receptores nerviosos dando lugar a la percepción de frío o calor.

El mentol es probablemente el más conocido de todos los agentes de enfriamiento fisiológicos y se obtiene de varias especies de plantas de menta (por ejemplo, *Mentha arvensis*). El mentol es relativamente barato y eficaz, pero tiene la desventaja de que tiene un fuerte olor a menta. Además, el enfriamiento o calentamiento tiene una duración de un período de tiempo relativamente corto cuando se aplica a la piel, por lo general, una o dos horas.

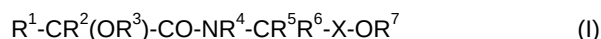
Se han desarrollado varios compuestos basados en la estructura del mentol o utilizando la estructura y/o el efecto de enfriamiento del mentol como una guía para la síntesis de un nuevo compuesto de enfriamiento. Tales agentes de enfriamiento fisiológicos sintéticos incluyen: ésteres de mentol, éteres de mentol, derivados de mentona, derivados de mentano, etc. Estos compuestos tienen la ventaja de que no suelen tener un olor a menta y, de este modo, son más agradables de utilizar; el producto de aplicación tópica y la piel no tienen que oler a menta para proporcionar una sensación de enfriamiento.

Varios artículos recientes han dado a conocer ingredientes que se reivindica que proporcionan una sensación de enfriamiento de la piel:

- "Progress in Physiological Cooling agents", Mark Ermann, Perfumery & Flavourist, Vol. 29, Nov/Dic 2004
- "Cool Without Menthol & Cooler than Menthol and Cooling Compounds as Insect Repellents", John C. Leffingwell, Leffingwell & Associates, 2006

A efectos de obtener un fuerte efecto de enfriamiento sobre la piel, es necesario incorporar niveles bastante elevados de agentes refrigerantes fisiológicos en la formulación de aplicación tópica. El mentol, que es uno de los agentes refrigerantes más eficaces, se utiliza desde, como mínimo, el 0,01% p/p en la formulación. Los agentes refrigerantes sintéticos basados alrededor de la actividad del mentol, tal como los mencionados anteriormente, se utilizan en niveles más altos, desde, como mínimo, el 0,05% p/p y, a menudo, hasta el 2%. Dado que estos agentes refrigerantes sintéticos son caros, existe la necesidad de encontrar vías que aumenten su efecto de enfriamiento percibido sobre la piel.

Los presentes inventores han descubierto, de forma sorprendente, que la sustancia representada por la siguiente fórmula (I) y según la reivindicación 1, puede utilizarse de forma ventajosa para mejorar el efecto de enfriamiento de composiciones, tales como, de productos cosméticos, artículos de higiene personal y productos farmacéuticos aplicados de forma tópica:



Esto es sorprendente, dado que estos materiales no actúan como un refrigerante fisiológico cuando se utilizan de forma aislada.

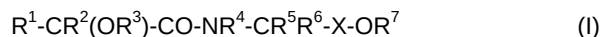
Los presentes inventores descubrieron que la sustancia potenciadora del refrigerante, según la presente invención, es especialmente útil en una amplia variedad de aplicaciones tópicas, de las cuales son ejemplos no limitantes las cremas de la piel, lociones, geles, desodorantes en barra y desodorantes en aerosol.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones de productos cosméticos, artículos de higiene personal y productos farmacéuticos aplicadas de forma tópica que comprenden la sustancia, según la fórmula (I) y, como mínimo, un refrigerante fisiológico, según la reivindicación 1.

Además, la presente invención se refiere a la utilización de la sustancia, según la fórmula (I), para mejorar el efecto refrigerante de los productos cosméticos, artículos de higiene personal y productos farmacéuticos aplicados de forma tópica.

Características de la invención

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención da a conocer una composición que comprende un refrigerante fisiológico, según la reivindicación 1, y una sustancia potenciadora del refrigerante, según la fórmula (I), y/o sales fisiológica o dermatológicamente aceptables de la misma:



en la que:

X representa un radical unido de forma covalente seleccionado de alquilo C₁;

R¹ representa hidrógeno y R² representa metilo;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ y R⁶ representan, independientemente, hidrógeno;

R⁷ representa hidrógeno.

En un segundo aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para proporcionar una sensación de enfriamiento de la piel, comprendiendo el procedimiento la aplicación de forma tópica de una composición, según la presente invención, a la piel.

En un tercer aspecto, la presente invención da a conocer la utilización de una sustancia, según la fórmula (I), o sales dermatológicamente aceptables de la misma, para potenciar el efecto de enfriamiento de composiciones que contienen refrigerantes fisiológicos, según la reivindicación 1.

Los presentes inventores han descubierto que la sustancia que se ha definido anteriormente es un ingrediente muy útil que, en presencia de una o más sustancias refrigerantes fisiológicas, según la reivindicación 1, son capaces de conferir sensaciones de enfriamiento muy apreciadas a los productos a los que se incorporan mientras que no se comportan como refrigerantes fisiológicos cuando se utilizan de forma aislada.

Dado que la sustancia potenciadora del refrigerante, según la presente invención, no es particularmente volátil, no produce un impacto fuerte de fragancia. Sin embargo, los efectos potenciados de enfriamiento que se observan en las composiciones que comprenden la sustancia de la presente invención permiten utilizar concentraciones más bajas de los refrigerantes fisiológicos, dejando al formulador experto libertad para preparar composiciones que no tengan el olor a menta característico de los productos que contienen mentol y/o dejando una mayor libertad a la creación de productos perfumados, o permitiendo que se hagan reducciones de coste disminuyendo las concentraciones de otros refrigerantes fisiológicos más caros.

Entre los refrigerantes fisiológicos adecuados se incluyen: mentol, carboxilato de mentil pirrolidona y lactato de mentilo o mezclas de los mismos.

Preferentemente, el refrigerante fisiológico se selecciona del grupo que comprende carboxilato de mentil pirrolidona, lactato de mentilo, mentona gliceril acetal y combinaciones de los mismos.

Las composiciones, según la presente invención, son preferentemente composiciones de productos cosméticos, artículos de higiene personal o productos farmacéuticos aplicadas de forma tópica, más preferentemente, composiciones de productos cosméticos. Es preferente que las composiciones sean inadecuadas para la utilización en la boca humana.

Para la presente invención, el término "productos farmacéuticos" se refiere a productos, tales como los utilizados para transmitir calor o enfriamiento, por ejemplo, a regiones de molestia articular o muscular, o para aliviar los síntomas de fiebre, congestión nasal, etc., pero excluye todas las preparaciones sistémicas.

Las composiciones incluyen, de forma conveniente, como mínimo, el 0,01% en peso de uno o más refrigerantes fisiológicos y una o más de las sustancias potenciadoras del refrigerante, tal como se define en el presente documento, en una cantidad, como mínimo, del 0,005% en peso, más preferentemente, como mínimo, el 0,05% en peso. Preferentemente, la cantidad de las sustancias potenciadoras del refrigerante no supera el 20% en peso, más preferentemente, no supera el 10% en peso y, de la forma más preferente, no supera el 5%.

Típicamente, en las composiciones según la presente invención, las sustancias potenciadoras del refrigerante y las sustancias refrigerantes fisiológicas, tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, se utilizan en una proporción en peso dentro del intervalo de 2000:1 a 1:200, más preferentemente, en una proporción en peso de entre 20:1 y 1:2 y, de la forma más preferente, en una proporción en peso de entre 20:1 y 2:5.

Las composiciones, según la presente invención, pueden prepararse, de forma adecuada, de cualquier forma conveniente. En una realización preferente se dan a conocer composiciones que comprenden N-lactoil etanolamida,

además de carboxilato de mentil pirrolidona, también conocido como mentil PCA. El mentil PCA está disponible de Quest Internacional bajo el nombre comercial de Questice®.

En otra realización preferente de la presente invención se dan a conocer composiciones que comprenden N-lactoil etanolamina, además de mentol.

Aún en otra realización preferente se dan a conocer composiciones que comprenden N-lactoil etanolamina además de otros agentes de enfriamiento fisiológicos, tales como lactato de mentilo, mentil gliceril éter, mentona gliceril acetal.

Ejemplo 1

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 1% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo. La solución de etanol acuosa sola (control) se aplicó, a continuación, al otro antebrazo en una dosis similar y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo. Esto se repitió en 10 voluntarios en total.

Los resultados no mostraron diferencias en la percepción de enfriamiento entre la solución de prueba, que contenía lactoil etanolamida y la solución placebo de enfriamiento.

Ejemplo 2

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 0,2% en peso de L-mentol y el 1% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución acuosa de etanol que contenía solamente el 0,2% en peso de L-mentol se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo. Esto se repitió en 10 voluntarios.

Los resultados mostraron que se sintió una mayor percepción de enfriamiento a partir de la solución que contenía lactoil etanolamida.

Ejemplo 3

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 0,2% en peso de L-mentol y el 0,5% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución de etanol acuosa que contenía el 0,2% en peso de L-mentol se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo durante 4 horas en intervalos de 30 minutos. Esto se repitió en 12 voluntarios.

Los resultados mostraron que se sintió una mayor percepción de enfriamiento a partir de la solución que contenía L-mentol y lactoil etanolamida. Además, el enfriamiento se sintió durante un período más largo de tiempo (durante más de 3 horas) con la solución que contenía L-mentol y lactoil etanolamida. La solución que contenía sólo L-mentol proporcionó una sensación de enfriamiento sólo durante aproximadamente 2 horas.

Ejemplo 4

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 1% en peso de lactato de mentilo y el 1% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución de etanol acuosa que contenía el 1% en peso de lactato de mentilo se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo durante 4 horas en intervalos de 30 minutos. Esto se repitió en 12 voluntarios.

Los resultados mostraron que se sintió una mayor percepción de enfriamiento a partir de la solución que contenía lactato de mentilo y lactoil etanolamina. Además, el enfriamiento se sintió durante un período más largo de tiempo (durante más de 3 horas) con la solución que contenía lactato de mentilo y lactoil etanolamina. La solución que contenía sólo lactato de mentilo proporcionó una sensación de enfriamiento sólo durante aproximadamente 2 horas.

Ejemplo 5

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 1,0% en peso de mentona gliceril acetal y el 0,5% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución de etanol acuosa que contenía el 1% en peso de mentona gliceril acetal se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo durante 4 horas en intervalos de 1 hora. Esto se repitió en 10 voluntarios.

Los resultados mostraron que se sintió una mayor percepción de enfriamiento a partir de la solución que contenía mentona gliceril cetal y lactoil etanolamina. Además, el enfriamiento se sintió durante un período más largo de

tiempo (durante más de 4 horas) con la solución que contenía mentona gliceril acetal y lactoil etanolamida. La solución que contenía sólo mentona gliceril acetal proporcionó una sensación de enfriamiento sólo durante aproximadamente 3 horas.

5 Ejemplo 6

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 0,75% en peso de mentil gliceril éter y el 0,5% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución de etanol acuosa que contenía el 1% en peso de mentil gliceril éter se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo durante un periodo de 4 horas. Esto se repitió en 12 voluntarios.

Los resultados mostraron que se sintió una percepción de enfriamiento similar a partir de las dos soluciones; la adición de lactoil etanolamina permite la reducción del refrigerante fisiológico caro, en este caso el mentil gliceril éter.

15 Ejemplo 7

Se aplicó una solución de etanol acuosa simple (50:50) que contenía el 1% en peso de carboxilato de mentil pirrolidona y el 0,5% en peso de lactoil etanolamida a un antebrazo a una concentración de 2 gotas por 10 centímetros cuadrados de piel. A continuación, la solución de etanol acuosa que contenía el 1% en peso de carboxilato de mentil pirrolidona se aplicó al otro antebrazo en la misma dosis y se anotó la percepción de enfriamiento de cada brazo durante un periodo de 6 horas. Esto se repitió en 33 voluntarios.

Los resultados mostraron que se obtuvo un nivel superior de enfriamiento con la presencia de lactoil etanolamina y que la percepción de enfriamiento mejorada se mantenía durante, como mínimo, 6 horas.

25 Ejemplo 8

30 Talco líquido de enfriamiento

Una loción hidratante ligera que contiene talco y un refrigerante fisiológico para mantener alguien seco y fresco todo el día.

Formulación:	% p/p
Agua	hasta 100,00
Carboxilato de mentil pirrolidona	2,00
LACTOIL ETANOLAMIDA	1,00
Ciclometicona y dimeticonol	2,00
Talco	2,00
Alcohol cetearílico y PEG-20 estearato	1,50
Triglicérido cáprico/caprílico	1,50
Octenilsuccinato de aluminio almidón	1,00
Alcohol cetearílico	0,60
Trietanolamina	0,50
Carbómero	0,20
Conservante	q.s.

35 Procedimiento:

Añadir al agua el carbómero y dejar que impregne. Calor a 65°C.

Combinar los ingredientes restantes y el calor a 65°C.

Añadir los aceites a la fase de agua con alta cizalladura.

40 Agitar en frío y añadir conservante y fragancia, según se requiera.

Ejemplo 9

Pulverizador para pies desodorizante

45 Un pulverizador desodorizante para enfriar y refrescar los pies. Proporciona enfriamiento fisiológico y emolencia para dejar la piel fresca y suave durante horas.

Formulación:	% p/p
Etanol	hasta 100,00
Dilinoleato de diisopropil dímero	3,00
Lactato de mentilo	1,50
Aceite de coco fraccionado	1,00
Triclosán	0,30
Mentol	0,20
LACTOIL ETANOLAMIDA	1,00
Perfume	q.s.

Procedimiento:

- 5 Disolver el triclosán, mentol y lactato de metilo de forma secuencial en el etanol. Añadir los ingredientes restantes con agitación.

Este producto puede rellenar directamente pulverizadores de bomba, o rellenarse como un pulverizador con un propelente de butano.

10

Ejemplo: 10

Gel en crema para después del sol ("aftersun").

- 15 Un gel en crema ligero que se absorbe sin excesivo frotamiento en áreas sensibles. Su efecto de enfriamiento es debido al mentil PCA y lactoil etanolamina, creando una sensación agradable a la piel irritada por el sol.

Fase A	% p/p
Agua	hasta 100,00
Hidroxipropilcelulosa	0,40
Carbómero	0,20
Fase B	
Alcohol isoestearílico	1,20
Carboxilato de mentil pirrolidona	1,50
LACTOIL ETANOLAMIDA	1,00
Conservante	q.s.
Tetrahidroxipropil etilendiamina	0,30
Perfume	q.s.

Procedimiento

20

Combinar la hidroxipropilcelulosa y el agua y mezclar bajo alta cizalladura durante una hora para permitir que se hidrate completamente (es decir, el agua debe ser cristalina). Añadir el carbómero y mezclar.

- 25 En un recipiente separado, añadir el carboxilato de mentil pirrolidona, la lactoil etanolamida y la tetrahidroxipropil etilendiamina. Una vez que estos componentes se mezclan, añadir el conservante, el alcohol isoestearílico y el perfume. Cuando esta mezcla es homogénea, se añade a la fase A y se aplica alta cizalladura hasta que quede suave. El gel en crema resultante debería tener un pH dentro del intervalo de 6,0 y 6,5.

Ejemplo 11

30

Gel refrescante de piernas

Un gel ligero que proporciona una sensación refrescante, de enfriamiento a las piernas "cansadas".

Fase A	% p/p
Agua	hasta 100,00
Etanol	40,00
Carbómero	0,50
Fase B	
Mentil gliceril éter	1,00
LACTOIL ETANOLAMIDA	1,00
Conservante	q.s.
Trietanolamina	0,45
Perfume	q.s.

35

Procedimiento

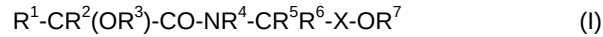
Combinar el carbómero en el agua y mezclar hasta que el carbómero se disperse. Añadir el etanol y dejar las burbujas que se separen.

5 A continuación, agitar el mentil gliceril éter, seguido por la lactoil etanolamida, el conservante y el perfume. Finalmente, añadir la trietanolamina y agitar hasta que el gel sea transparente.

10 El gel resultante debería tener un pH dentro del intervalo de 6,0 y 6,5.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende un refrigerante fisiológico y sustancias potenciadoras del refrigerante, según la fórmula (I) y/o sales fisiológica o dermatológicamente aceptables de la misma:



en la que

- X representa un radical unido de forma covalente seleccionado de alquilo C₁;
- R¹ representa hidrógeno y R² representa metilo;
- R³ representa hidrógeno;
- R⁴ representa hidrógeno;
- R⁵ y R⁶ representan, independientemente, hidrógeno;
- R⁷ representa hidrógeno.

y en la que el refrigerante fisiológico se selecciona del grupo que comprende mentol, carboxilato de mentil pirrolidona, lactato de mentilo, mentona gliceril acetal y mentil gliceril éter o mezclas de los mismos.

2. Composición, según la reivindicación 1, que es una composición de productos cosméticos.

3. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, como mínimo, el 0,01% en peso de refrigerante fisiológico.

4. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, como mínimo, el 0,005% en peso de la sustancia potenciadora del refrigerante, según la fórmula (I).

5. Procedimiento para proporcionar una sensación de enfriamiento a la piel, comprendiendo el procedimiento la aplicación tópica de una composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a la piel.