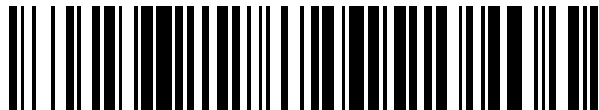


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 130**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

C07D 277/48 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2011 PCT/EP2011/052479**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11117034**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2011 E 11704071 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2549979**

54 Título: **Preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de uno o varios derivados de tiazol**

30 Prioridad:
23.03.2010 DE 102010012594

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2019

73 Titular/es:
**BEIERSDORF AG (100.0%)
Unnastrasse 48
20253 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:
**KOLBE, LUDGER y
SCHERNER, CATHRIN**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 130 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

Preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de uno o varios derivados de tiazol

5 La presente invención se refiere a preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de uno o varios tiazoles contra la pigmentación indeseada de la piel.

10 Los melanocitos son responsables de la pigmentación de la piel, que pueden encontrarse en la capa más baja de la epidermis, el estrato basal, junto con las células basales como células formadoras del pigmento (que se producen dependiendo del tipo de piel o bien de manera aislada o sin embargo de manera más o menos acumulada).

15 Los melanocitos contienen como orgánulos celulares característicos melanosomas, en los que se forma la melanina. Entre otras cosas con la excitación mediante radiación UV se forma melanina de manera reforzada. Ésta se transporta a través de las capas vivas de la epidermis (queratinocitos) después de todo a la capa córnea (corneocitos) y produce un color de la piel de pardusco a negro-marrón más o menos marcado.

20 La melanina se forma como etapa final de un proceso oxidativo, en el que tirosina con acción conjunta de la enzima tirosinasa a través de varios productos intermedios se transforma en las eumelaninas de marrones a negro-marrones (DHICA-melanina y DHI-melanina) o con la participación de compuestos que contienen azufre se transforma en la feomelanina rojiza. DHICA-melanina y DHI-melanina se producen a través de los productos intermedios comunes dopaquinona y dopacroma. Esta última se convierte, parcialmente con participación de otras enzimas, o bien en ácido indol-5,6-quinon-carboxílico o en indol-5,6-quinona, de lo que se producen las dos eumelaninas mencionadas.

25 La producción de feomelanina transcurre entre otros a través de los productos intermedios dopaquinona y cisteinildopa. Se controla la expresión de las enzimas que sintetizan melanina mediante un factor de transcripción específico (factor de transcripción asociado a microftalmia, *microphthalmia-associated transcription factor*, MITF). Además de los procesos enzimáticos descritos de la síntesis de melanina son importantes en los melanosomas aún otras proteínas para la melanogénesis. Un papel importante parece corresponder en este caso a la denominada p-
30 proteína, siendo confusa aún la función exacta.

35 Además del proceso descrito anteriormente de la síntesis de melanina en los melanocitos, es decisivamente importante en la pigmentación de la piel también la transferencia de los melanosomas, su permanencia en la epidermis así como su degradación y la degradación de la melanina. Pudo mostrarse que para el transporte de los melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos es importante el receptor PAR-2 (M. Seiberg *et al.*, 2000, J. Cell. Sci., 113:3093-101).

40 Además, el tamaño y la forma de los melanosomas tienen influencia sobre sus propiedades de dispersión de luz y por consiguiente el aspecto de color de la piel. Así, en negroafricanos se encuentran melanosomas intensamente grandes esferoidales, que se encuentran individualmente, mientras que en el caso de caucasianos se encuentran melanosomas más bien más pequeños, que se encuentran en grupos.

45 Los problemas con la hiperpigmentación de la piel tienen diversos orígenes o son efectos secundarios de muchos procesos biológicos, por ejemplo radiación UV (por ejemplo pecas, efélides), disposición genética, falta de pigmentación de la piel durante la curación de heridas o cicatrización (hiperpigmentación postinflamatoria) o del envejecimiento de la piel (por ejemplo *Lentiginos seniles*).

50 Tras reacciones inflamatorias reacciona el sistema de pigmentación de la piel con reacciones parcialmente opuestas. Pueden producirse tanto hiperpigmentaciones como también hipopigmentaciones postinflamatorias. Las hipomelanosis postinflamatorias se producen, entre otras cosas, con frecuencia en asociación con la atopía, lupus eritematoso y psoriasis. Las distintas formas de reacción del sistema de pigmentación de la piel humana como consecuencia de los acontecimientos inflamatorios se entienden solo de manera muy incompleta.

55 Los problemas con la hiperpigmentación postinflamatoria se producen con frecuencia en tipos de piel más oscura. En particular en personas de color masculinas se conoce el problema de la *Pseudofollikulitis barbae*, que va acompañada o arrastra una falta de pigmentación cosméticamente indeseada. También formas de melasma, que se producen en particular en mujeres de pertenencia asiática en el rostro y en la zona del escote, así como distintas formas de la pigmentación irregular de la piel pertenecen a las hiperpigmentaciones postinflamatorias. Además se consideran también las ojeras oscuras una forma de hiperpigmentaciones postinflamatorias, transcurriendo la
60 inflamación subyacente en la mayoría de los casos de manera subclínica.

En muchos casos se intensifica aún la falta de pigmentación postinflamatoria de este tipo mediante la acción de la luz solar (luz UV), sin que se produzca una inflamación inducida por UV (quemadura solar).

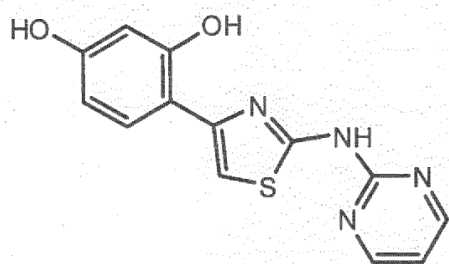
65 Se conocen principios activos y preparaciones que contrarrestan la pigmentación de la piel. En el uso práctico son esencialmente preparados a base de hidroquinona, que sin embargo por una parte muestran su acción solo tras

aplicación de varias semanas, siendo dudosa su aplicación demasiado larga por otra parte por motivos toxicológicos. Por Albert Kligman *et al.* se desarrolló una denominada "trifórmula", que representa una combinación del 0,1 % de tretinoína, el 5,0 % de hidroquinona, el 0,1 % de dexametasona (A. Kligman, 1975, Arch. Dermatol., 111:40-48). Sin embargo, es también esta formulación muy discutida debido a posibles modificaciones irreversibles en el sistema de pigmentación de la piel.

Además, se usan procedimientos que pelan la piel ("peelings" químicos y mecánicos), que arrastran sin embargo con frecuencia reacciones inflamatorias y debido a las hiperpigmentaciones postinflamatorias que se producen tras esto pueden conducir incluso a pigmentación más intensa en lugar de reducida. Todos estos procedimientos habituales, que se usan también para el tratamiento de hiperpigmentaciones postinflamatorias, se caracterizan por efectos secundarios determinantes.

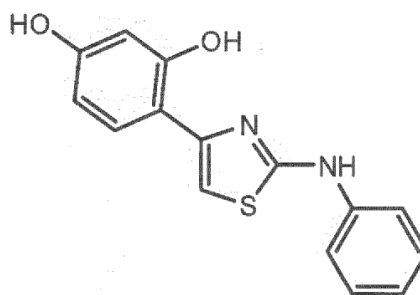
Por tanto, era objetivo de la siguiente invención poner remedio al estado de la técnica desventajoso.

La solución para los objetivos en los que se basa la invención consiste en preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido eficaz de uno o varios tiazoles, que se selecciona o se seleccionan del grupo de las siguientes sustancias:



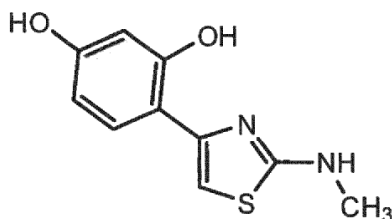
N.º CAS 690695-60-4

Comp. 1



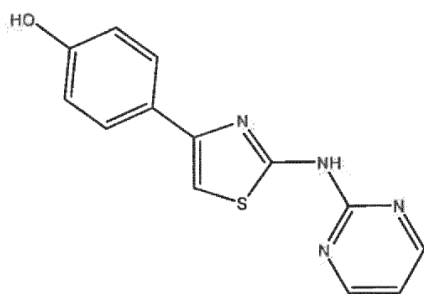
N.º CAS 924173-79-5

Comp. 2



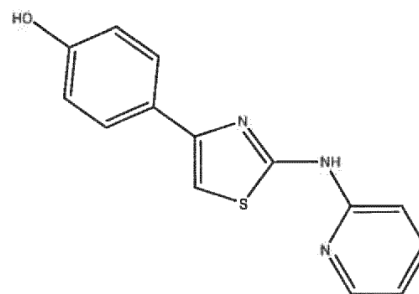
N.º CAS 875460-43-8

Comp. 6



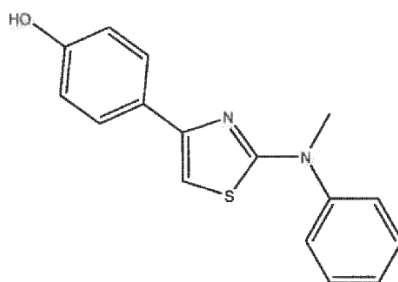
N.º CAS 708289-74-1

Comp. 20

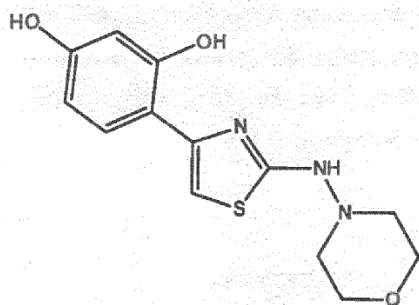


N.º CAS 708991-99-5

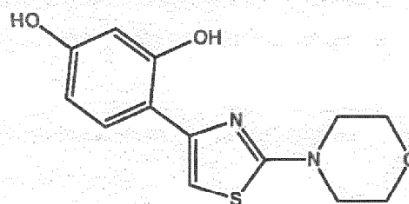
Comp. 21



Comp. 22

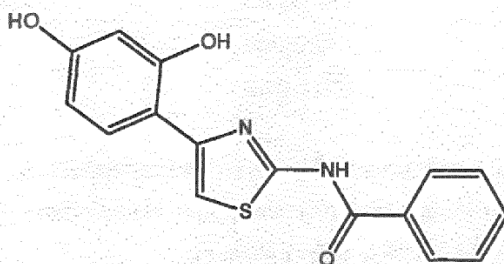


Comp. 24

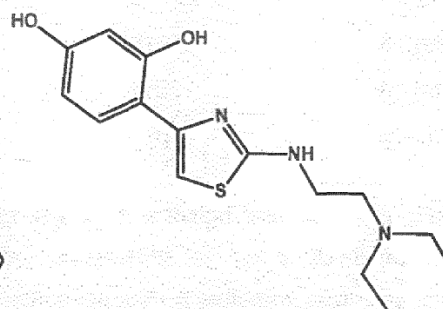


N.º CAS 923850-84-4

Comp. 25



Comp. 26



Comp. 28

El trabajo "Discovery of small-molecule inhibitors of tyrosinase" en "Bioorganic & Medical Chemistry Letters 17 (2007) pág. 6871 - 6875 no pudo indicar el camino hacia la presente invención.

5 La síntesis de tiazoles se ha descrito muy bien en la bibliografía química, y la preparación de las sustancias es posible por tanto sin problemas para el químico experto. Muchas de las sustancias descrita por nuestra parte están caracterizadas de manera unívoca con un n.º CAS y pueden adquirirse por distintos fabricantes de productos químicos finos.

10 Se probó la actividad de los tiazoles mediante un ensayo de enzimas, en el que se midió la conversión de L-DOPA en L-dopaquinona mediante una tirosinasa humana. En este procedimiento conocido por la bibliografía (Winder, A.J. and Harris, H., New assays for the tyrosine hydroxylase and dopa oxidase activities of tyrosinase. Eur. J. Biochem. (1991), 198, 317-26) se hace reaccionar el producto de reacción L-dopaquinona con MBTH (3-metil-2-benzotiazolin-hidrazona) para dar una sustancia de color rosa, se mide su aumento durante el tiempo mediante absorción a 490 nm. En la tabla uno están representados a modo de ejemplo datos de actividad para algunas de las sustancias reivindicadas. A partir de esto puede concluirse que las sustancias de acuerdo con la invención son sustancias que inhiben la pigmentación extraordinariamente eficaces.

Tabla 1: Inhibición de la actividad de la tirosinasa mediante tiazoles		
<i>Sustancia</i>	<i>Inhibición (% de control)</i>	<i>Concentración</i>
Compuesto 1	93,1	100 µg/ml
Compuesto 2	100 %	100 µg/ml
Compuesto 6	87,4 %	100 µg/ml
Compuesto 20	61,3 %	100 µg/ml
Compuesto 21	87,6 %	100 µg/ml
Compuesto 22	87,9 %	100 µg/ml
Compuesto 24	82,9 %	100 µg/ml
Compuesto 25	90,3 %	100 µg/ml
Compuesto 26	100 %	100 µg/ml
Compuesto 28	80,5 %	100 µg/ml

Las preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de derivados de tiazol o bien su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel, son realizaciones igualmente ventajosas de la presente invención.

Es ventajoso en particular, cuando tales preparaciones contienen del 0,00001 al 10 % en peso, en particular del 0,001 % al 3 % en peso, muy especialmente del 0,005 al 1 % en peso de uno o varios de los derivados de tiazol usados de acuerdo con la invención, con respecto al peso total de la preparación.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas de acuerdo con la invención pueden encontrarse en distintas formas. Así, éstas pueden representar por ejemplo una solución, una preparación libre de agua, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, una pomada o también un aerosol. Es también ventajoso de acuerdo con la invención administrar las sustancias usadas de acuerdo con la invención y/o sus derivados en forma encapsulada, por ejemplo en matrices de colágeno y otros materiales de encapsulación habituales, por ejemplo en encapsulaciones de celulosa, en gelatina o encapsulados en liposomas. También es posible y ventajoso en el sentido de la presente invención introducir las sustancias usadas de acuerdo con la invención y/o sus derivados en sistemas acuosos o preparaciones de tensioactivos para la limpieza de la piel y del cabello.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas de acuerdo con la invención pueden contener coadyuvantes cosméticos, tal como se usan habitualmente en tales preparaciones, por ejemplo conservantes, bactericidas, perfumes, sustancias para impedir la formación de espuma, colorantes, pigmentos que tienen una acción colorante, agentes espesantes, sustancias tensioactivas, emulsionantes, sustancias ablandadoras, humectantes y/o que conservan la humedad, grasas, aceites, ceras u otras partes constituyentes habituales de una formulación cosmética o dermatológica tales como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona.

La fase lipídica puede seleccionarse ventajosamente del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, ceras minerales
- aceites, tales como triglicéridos del ácido cáprico o del ácido caprílico, además aceites naturales tales como por ejemplo aceite de ricino;
- grasas, ceras y otros cuerpos de grasa naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de bajo número de C o con ácidos grasos;
- benzoatos de alquilo;
- aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos así como formas mixtas de los mismos.

La fase aceitosa de las emulsiones, oleogeles o bien hidrodispersiones o lipodispersiones en el sentido de la presente invención se selecciona de manera ventajosa del grupo de los ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Tales esteroides pueden seleccionarse entonces de manera ventajosa del grupo de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isoocitilo, estearato de isononilo,

isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleílo, erucato de oleílo, oleato de erucilo, erucato de erucilo así como mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, por ejemplo aceite de jojoba.

5 La fase acuosa de las preparaciones de acuerdo con la invención contiene eventualmente de manera ventajosa agentes que conservan la humedad, tales como por ejemplo propilenglicol o pantenol así como en particular uno o varios agentes espesantes, que puede o pueden seleccionarse de manera ventajosa del grupo dióxido de silicio, silicatos de aluminio, hidroxipropilmetilcelulosa, de manera especialmente ventajosa un poliacrilato tal como por ejemplo carbopoles del tipo 980, en cada caso de manera individual o en combinación.

10 En particular se usan mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. En caso de los disolventes alcohólicos puede ser agua otra parte constituyente.

15 Las emulsiones de acuerdo con la invención son ventajosas y contienen por ejemplo las mencionadas grasas, aceites, ceras y otros cuerpos de grasa, así como agua y un emulsionante, tal como se usa éste habitualmente para este tipo de formulación.

20 Los geles de acuerdo con la invención contienen habitualmente alcoholes de bajo número de C, por ejemplo etanol, propilenglicol, y agua o bien un aceite mencionado anteriormente en presencia de un agente espesante, que en geles aceitoso-alcohólicos es preferentemente dióxido de silicio o es un silicato de aluminio, en geles acuosos-alcohólicos o alcohólicos es preferentemente un poliacrilato.

25 Como agente expansor para preparaciones de acuerdo con la invención que pueden pulverizarse a partir de recipientes de aerosol son adecuados los agentes expansores licuados, muy volátiles conocidos habituales, por ejemplo hidrocarburos (propano, butano, isobutano) que pueden usarse individualmente o en mezcla entre sí. También puede usarse ventajosamente aire comprimido.

30 Además pueden contener ventajosamente las preparaciones de acuerdo con la invención sustancias que absorben radiación UV en la región UVB, ascendiendo la cantidad total de las sustancias de filtro por ejemplo a del 0,1 % en peso al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 % al 10 % en peso, en particular del 1,0 % al 6,0 % en peso, con respecto al peso total de las preparaciones, para facilitar preparaciones cosméticas que protejan el cabello o bien la piel frente a la región total de la radiación ultravioleta. Éstas pueden servir también como agentes protectores solares para el cabello o la piel.

35 Los siguientes ejemplos aclararán la presente invención, sin limitarla. Todas las indicaciones de cantidad, proporciones y proporciones de porcentaje, en tanto que no se indique lo contrario, son porcentajes en peso, se refieren al peso y la cantidad total o bien al peso total de las preparaciones.

Emulsión O/W

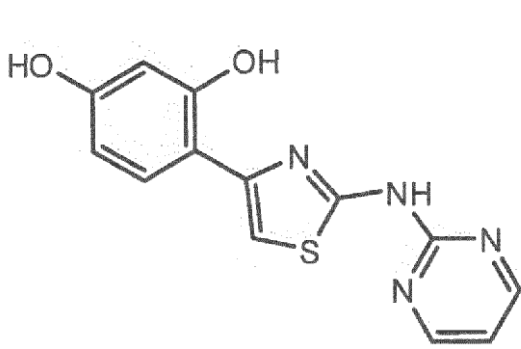
	Proporción (%)
Cetearilglucósido	1,5
Alcohol cetearílico	5,0
Triglicérido caprílico/cáprico	3,0
Carbonato de dicaprililo	4,0
Benzoato de alquilo C12-15	3,0
Ciclometicona	2,0
Propilenglicol	5,0
Pantenol	1,0
Hidróxido de sodio	c.s.
4-(2-(Pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	0,1
Agua	Añadir hasta 100
Valor de pH: 5-6	

40

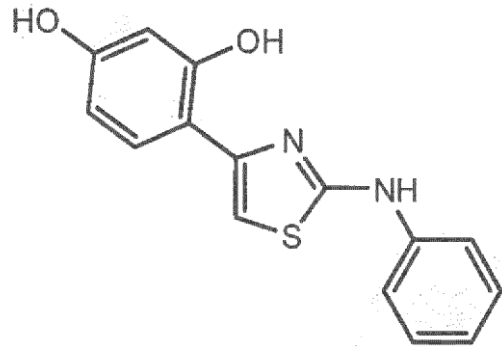
REIVINDICACIONES

1. Preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido eficaz de uno o varios tiazoles que se selecciona o se seleccionan del grupo de las siguientes sustancias:

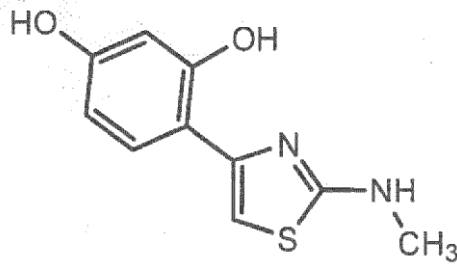
5



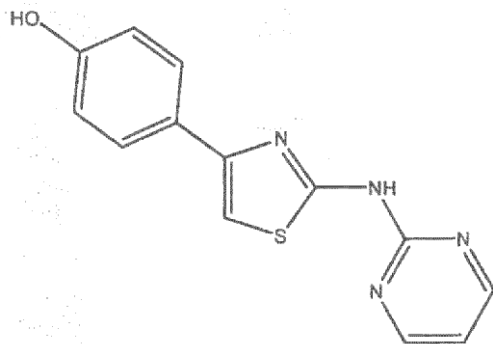
Comp. 1



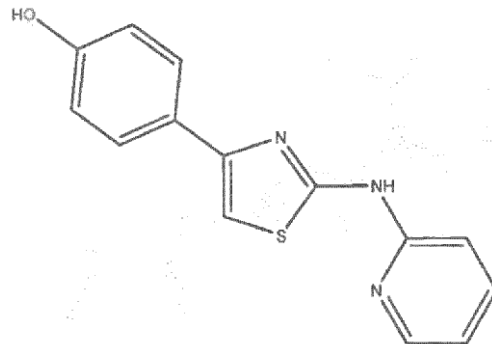
Comp. 2



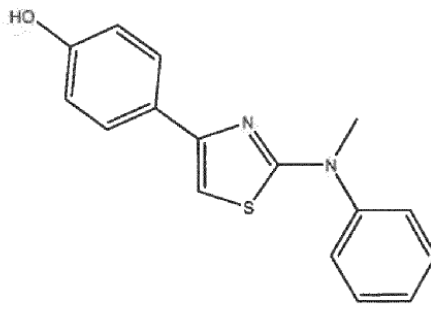
Comp. 6



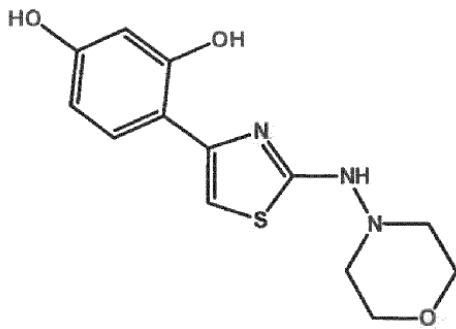
Comp. 20



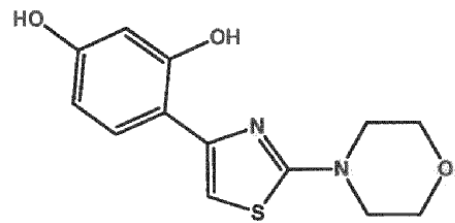
Comp. 21



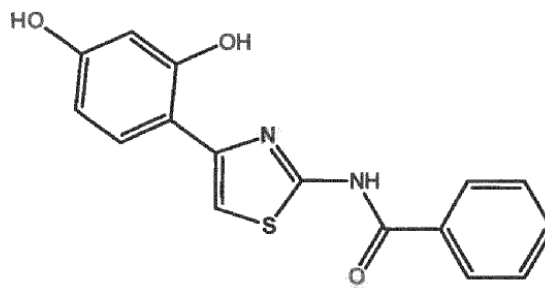
Comp. 22



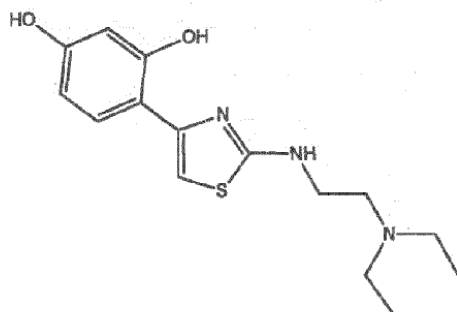
Comp. 24



Comp. 25



Comp. 26



Comp. 28

2. Preparaciones según la reivindicación 1, **caracterizadas por que** el o los triazoles se encuentra o se encuentran como haluro, un carbonato, un ascorbato, un acetato o un fosfato.
- 5 3. Preparaciones según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizadas por que** contienen del 0,00001 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,001 % en peso al 3,0 % en peso, en particular del 0,005 - 1,0 % en peso, con respecto al peso total de las preparaciones, de uno o varios triazoles.
4. Tiazoles, o preparaciones que contienen uno o varios tiazoles de este tipo de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel.