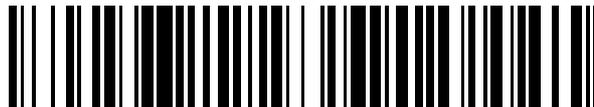


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 671**

51 Int. Cl.:

A61K 8/368 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 31/60 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2014 PCT/IB2014/058147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14108846**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2014 E 14701433 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2943180**

54 Título: **Composición cosmética calmante basada en ácido salicílico**

30 Prioridad:

10.01.2013 FR 1350214

14.01.2013 US 201361751981 P

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

01.04.2020

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

14, rue Royale

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

PRUNEL, ANNE;

DE POILLY, VALÉRIE y

PIERRE, PATRICIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 751 671 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

Composición cosmética calmante basada en ácido salicílico

5 La presente invención se dirige a proporcionar una combinación de agentes activos para prevenir una modificación de, y/o mantener, la homeostasis cutánea. Se dirige en particular a la prevención y/o el tratamiento de irritaciones cutáneas.

10 Para los propósitos de la invención, el término "piel" está destinado a significar toda la piel del cuerpo humano, incluyendo las zonas de la piel cubiertas por vello corporal. Así, en particular, se contemplan la piel de la cara, del escote, de los brazos y de las piernas, los labios y el cuero cabelludo.

15 La piel humana consiste en tres compartimentos, a saber un compartimento superficial, que es la epidermis, la dermis y un compartimento profundo, que es la hipodermis. La epidermis es un epitelio pavimentoso estratificado queratinizado. Consiste principalmente, es decir 90%, en queratinocitos. En cuanto a la dermis, es un tejido conectivo que constituye el grueso principal de la piel. Consiste en fibras de colágeno y fibras elásticas y también en glicosaminoglicanos (GAGs) y en proteoglicanos; sus diversas estructuras forman una red compleja que representa un papel principal en las propiedades bioquímicas de la piel.

20 La piel constituye una barrera contra ataques externos. Está claro que la calidad de la barrera cutánea y de las membranas mucosas está afectada diariamente después de estreses fisiológicos o externos. Estos estreses provocan, a nivel cutáneo, numerosas modificaciones y degradaciones que dan como resultado reacciones de irritación, o incluso reacciones inflamatorias. Por otra parte, estas reacciones inflamatorias y/o de irritación pueden estar acompañadas por resecado de la piel y están implicadas más ampliamente en la modificación global de la homeostasis cutánea.

25 La irritación cutánea se define convencionalmente como una reacción inflamatoria local reversible y no inmunológica caracterizada por edema y eritema inducidos después de un contacto individual o repetido de una sustancia química con la piel.

30 Los episodios biológicos implicados en la irritación cutánea son complejos y no están muy bien descritos. Se sabe que los queratinocitos representan un papel importante en el inicio de la reacción cutánea inflamatoria a través de la liberación de numerosos mediadores y de citocinas responsables de una cascada de inflamación completa que da como resultado signos clínicos de irritación. Entre los marcadores biológicos representativos de un estado irritante o incluso inflamatorio, se puede hacer referencia más particularmente a interleucina-1 (IL-1 α) y a ciertos derivados metabólicos de ácido araquidónico, tales como los eicosanoides LTB4 y PGE2. La caracterización del nivel de expresión de estos compuestos resulta así ser un medio fiable para caracterizar el desarrollo de una reacción de irritación.

35 Fisiológicamente, los signos de irritaciones cutáneas se pueden manifestar, dependiendo de la fuerza de la irritación, a través de signos sobre la piel tales como enrojecimiento, zonas secas, eritema inflamatorio, edema y/o manchas. La piel irritada es piel que muestra al menos uno de los siguientes signos indeseables sobre la piel, a saber enrojecimiento, prurito, zonas secas, y/o que induce al menos una sensación de malestar, tal como picazón, parestesia y tirantez. La piel que está muy irritada puede desarrollar una reacción cutánea de tipo inflamatorio, por ejemplo eritema inflamatorio, psoriasis, atopía cutánea, dermatitis atópica, una reacción alérgica de tipo de hipersensibilidad inmediata, tal como urticaria, una reacción alérgica de tipo de hipersensibilidad retardada, tal como dermatitis de contacto, eccema, dermatitis seborreica o acné.

45 La irritación cutánea es un fenómeno muy significativo. La piel grasa es en particular piel que es muy sensible y está sometida a enrojecimiento e irritación.

50 Se entiende así la importancia de poder tener productos capaces de prevenir la manifestación de y/o tratar trastornos cutáneos indeseables tales como reacciones de irritación cutánea, en particular de naturaleza inflamatoria.

Por lo tanto, existe una necesidad de tener nuevos agentes activos capaces de proporcionar una sensación de bienestar relativa a piel que en particular está irritada.

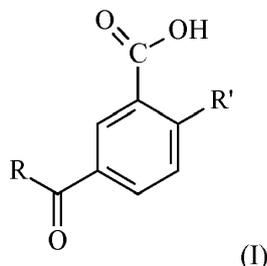
55 También existe una necesidad de tener nuevos agentes activos capaces de proporcionar un efecto calmante con relación a piel que en particular está irritada.

60 Para los propósitos de la invención, el término "calmante" describe la capacidad de un compuesto para reducir la sensación de malestar sobre la piel o el cuero cabelludo, a saber una sensación de picazón, parestesia y tirantez, o para reducir el enrojecimiento de la piel.

También existe una necesidad de tener nuevos agentes activos capaces de reducir la expresión de IL-1 α , LTB4 y PGE2.

Un objetivo de la presente invención es satisfacer estas necesidades.

5 Más específicamente, la presente invención se refiere, según uno de sus aspectos, a una composición cosmética y/o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos 0,1% en peso de ácido hialurónico o una de sus sales, con relación al peso total de la composición, al menos 0,1% en peso de ácido salicílico con relación al peso total de la composición, y al menos un derivado de ácido salicílico lipófilo de fórmula (I)



10 en la que:

- el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 2 a 22 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 2 a 22 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces que pueden estar conjugados; un anillo aromático unido al radical carbonilo directamente o a través de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que contienen de 2 a 7 átomos de carbono; siendo posible que dichos anillos y cadenas estén
15 sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:



en la que R₁ indica una cadena alifática saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono;

- y también sus sales derivadas de una base inorgánica u orgánica;

25 en la que dicho ácido hialurónico o su sal (HA) y el ácido salicílico (SA) se usan en una relación en peso de (SA)/(HA) de menos de o igual a 3.

El término derivado de ácido salicílico "lipófilo" está destinado a significar cualquier derivado de ácido salicílico que no sea soluble al 1% en peso en agua y a 25°C.

30 Ventajosamente, el derivado de ácido salicílico es ácido 5-n-octanoilsalicílico, también conocido como ácido caproilsalicílico.

Ventajosamente, el derivado de ácido salicílico está presente en una proporción de al menos 0,1% en peso con relación al peso total de la composición.

35 Ventajosamente, una composición según la invención también comprende un agente activo secundario para el cuidado de la piel grasa, elegido de agentes desescamantes y/o agentes antimicrobianos y/o agentes antiinflamatorios y/o reguladores del sebo y/o antioxidantes.

40 Contra todas las expectativas, los inventores han apreciado de hecho que la combinación de ácido hialurónico con ácido salicílico y al menos un derivado de ácido salicílico muestra un efecto calmante ventajosamente sinérgico cuando estos tres compuestos se usan en cantidades mayores que las consideradas generalmente en la industria cosmética para beneficiarse de su propiedad respectivas.

45 En efecto, el ácido hialurónico es un compuesto que ya se ha propuesto en composiciones cosméticas, en particular como un agente humectante; en cuanto al ácido salicílico y el derivado de ácido salicílico, se usan convencionalmente como agentes desescamantes.

El ácido salicílico y sus derivados también se han descrito en composiciones tópicas, en particular cosméticas, en particular por su capacidad bactericida y/o queratolítica.

5 Los inventores observaron así recientemente que la combinación de estos compuestos resulta ser un agente activo que se usa para modificar procesos de irritación o procesos inflamatorios. Así, la combinación según la invención hace posible reducir, prevenir y/o tratar irritaciones cutáneas o trastornos cutáneos resultantes de un fenómeno cutáneo inflamatorio.

10 En particular, la combinación según la invención resulta ser bastante particularmente útil para mantener el mecanismo o los mecanismos que promueven la regulación de irritaciones cutáneas. Como se deduce de los ejemplos posteriores de la presente, los inventores han mostrado que esta combinación hace posible reducir eficazmente la expresión de IL-1 α , LTB4 y PGE2.

15 Así, el presente texto describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o un derivado de ácido salicílico de fórmula (I) según se describe anteriormente, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo calmante, en una composición cosmética o dermatológica.

20 También se describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y opcionalmente al menos un derivado de ácido salicílico de fórmula (I), y en particular ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo calmante, en una composición cosmética o dermatológica, en particular dedicada al tratamiento de la piel grasa y/o la piel propensa al acné, y en particular para reducir el malestar cutáneo y/o reducir y/o tratar reacciones cutáneas debidas en particular a un agente irritante o a un factor de origen endógeno o exógeno.

25 Las reacciones cutáneas se eligen más particularmente de enrojecimiento, picazón y quemazón. Para los propósitos de la presente invención, el término "enrojecimiento" está destinado a significar el enrojecimiento que aparece específicamente en el lugar en el que la piel exhibe una irritación. El enrojecimiento elegido por la presente invención no se refiere al enrojecimiento difuso asociado con la rosácea.

30 Así, la presente invención se refiere, según otros de sus aspectos, a un uso cosmético, no terapéutico, de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o un derivado de ácido salicílico de fórmula (I) según se describe anteriormente, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo calmante.

35 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o un derivado de ácido salicílico de fórmula (I) según se describe anteriormente, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo para el uso en un método para reducir procesos de irritación.

40 También se describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y opcionalmente al menos un derivado de ácido salicílico, preferiblemente un derivado lipófilo y en particular ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo para el uso para la reducción de procesos de irritación.

45 También se describe el uso no terapéutico de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o al menos un derivado de ácido salicílico, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo para el uso para la mejora del efecto calmante de composiciones cosméticas y/o dermatológicas dedicadas al tratamiento de piel grasa o propensa al acné.

50 También se describe el uso no terapéutico de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y opcionalmente al menos un derivado de ácido salicílico, preferiblemente un derivado de ácido salicílico lipófilo y en particular ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo para el uso para la mejora del efecto calmante de composiciones dedicadas al tratamiento de piel grasa o propensa al acné.

Preferiblemente, los compuestos se usan en las cantidades y/o las proporciones en peso especificadas en la presente posteriormente.

55 El texto también describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y opcionalmente al menos un derivado de ácido salicílico, preferiblemente un derivado de ácido salicílico lipófilo y en particular ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo que es de utilidad para proporcionar una sensación de comodidad con respecto a la piel irritada.

60 Para los propósitos de la invención, piel irritada es piel que muestra al menos uno de los signos cutáneos indeseables tales como parestesia, hormigueo, picazón, quemazón, sensaciones de malestar o sensaciones de tirantez. En algunos casos, los signos de irritación cutánea se pueden manifestar a través de enrojecimiento, zonas secas, eritema y/o manchas. Estas señales son sensaciones esencialmente disestésicas.

65 También se describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y opcionalmente al menos un derivado de ácido salicílico, preferiblemente un derivado de ácido salicílico lipófilo y en

particular ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo que es de utilidad para combatir fenómenos de modificación de la homeostasis de la piel, en particular sometida a procesos inflamatorios.

5 También se describe la combinación según la invención como un agente activo dermatológico para prevenir y/o tratar una afección inflamatoria de la piel.

10 Para los propósitos de la presente invención, el término "prevenir" está destinado a significar reducir el riesgo de manifestación del fenómeno bajo consideración. Esta reducción puede ser total o parcial, es decir dar como resultado un grado de riesgo que es inferior que el preexistente al uso según la invención.

15 Para los propósitos de la presente invención, el término "tratar" está destinado a significar compensar una disfunción fisiológica y más generalmente reducir o incluso eliminar el trastorno indeseable, cuya manifestación es en particular una consecuencia de esta disfunción.

20 Para los propósitos de la invención, el término "limitar" está destinado a significar, desde el punto de vista de un síntoma, reducir la intensidad de la expresión de este síntoma, por ejemplo una irritación cutánea, y/o reducir el riesgo de presencia de este síntoma.

25 Se entiende que la reducción en la intensidad y/o en el riesgo considerados puede ser total o parcial, es decir el riesgo de presencia del síntoma o la intensidad de su expresión permanece, pero en un grado menor que el preexistente al uso según la invención.

También se describe un procedimiento cosmético, o no terapéutico, para prevenir la modificación de, y/o mantener, la homeostasis cutánea en un individuo que lo necesite, que comprende al menos una etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de la combinación que se define anteriormente.

COMBINACIÓN SEGÚN LA INVENCION

30 En la parte descriptiva, el término "combinación según la invención" está destinado a describir el uso simultáneo de ácido hialurónico o una de sus sales (HA), de ácido salicílico (SA) y/u opcionalmente de al menos un derivado de ácido salicílico de fórmula (I) (SAD). Con el propósito de simplificar la lectura, esta combinación también se puede identificar mediante (HA)/(SA)/(SAD).

a) Ácido hialurónico o una de sus sales (HA)

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano lineal no sulfatado compuesto por unidades repetidas de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina.

35 Según la invención, el derivado de ácido hialurónico tiene preferiblemente un peso molecular medio en número que varía de 500 Da a 10 MDa y que varía más particularmente de 2 KDa a 2 MDa.

40 Como ácido hialurónico adecuado para la presente invención, se pueden mencionar en particular ácidos hialurónicos que son de origen animal, en su forma original o reticulados, tales como los vendidos bajo el nombre Hylaform® por la compañía Genzyme, o también ácidos hialurónicos de origen genético, incluyendo los destinados a arrugas superficiales, arrugas alrededor de los ojos o arrugas alrededor de la boca, tales como los vendidos bajo el nombre Restylane Fine Lines® por Laboratoire Q-Med, o destinados a arrugas profundas, y para depresiones de los labios y la barbilla y depresiones ovaladas de la cara, tales como las vendidas bajo los nombres Perlane® y Restylane Sub-Q® por Laboratoire Q-Med.

45 Preferiblemente, como ácido hialurónico adecuado para la presente invención, se pueden mencionar los vendidos bajo el nombre Restylane® por Laboratoire Q-Med y bajo el nombre Surgiderm® por Laboratoire Cornéal.

50 También se puede mencionar el ácido hialurónico de bajo peso molecular (50 kDa) proporcionado por Evonik bajo el nombre Hyacare 50®.

Entre las sales de ácido hialurónico, se pueden mencionar en particular las sales sódicas, las sales potásicas, las sales de cinc y las sales de plata, y sus mezclas.

55 Más particularmente, como sales de ácido hialurónico, se pueden mencionar hialuronato potásico y hialuronato sódico, preferiblemente hialuronato sódico.

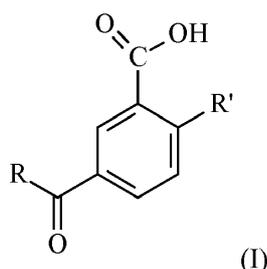
60 El hialuronato sódico de peso molecular 1.100.000 Daltons vendido por la compañía Soliance bajo el nombre Cristalhyal® también se puede considerar en el contexto de la invención.

El presente texto describe el uso de ácido hialurónico o una de sus sales en de 0,001% a 20% en peso, en particular de 0,01% a 15% en peso y más particularmente de 0,1% a 10% en peso, con relación al peso total de una composición, y mejor aún de 0,5% a 5%.

- 5 La composición cosmética y/o dermatológica que se reivindica según la invención comprende al menos 0,1% en peso de ácido hialurónico o una de sus sales, con relación al peso total de la composición, ventajosamente de 0,1% a 20% en peso, en particular de 0,1% a 15% en peso y más particularmente de 0,1% a 10% en peso, con relación al peso total de la composición, y mejor aún de 0,5% a 5%.

b) Ácido salicílico (SA) sus derivados (SAD)

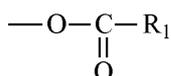
- 10 Los derivados lipófilos de ácido salicílico según la invención corresponden a la fórmula (I)



en la que:

- 15 - el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 2 a 22 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 2 a 22 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces que pueden estar conjugados; un anillo aromático unido al radical carbonilo directamente o a través de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que contienen de 2 a 7 átomos de carbono; siendo posible que dichos anillos y cadenas estén sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno,
- 20 (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:

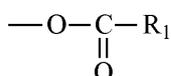


- 25 en la que R₁ indica una cadena alifática saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono;

- y también sus sales derivadas de una base inorgánica u orgánica.

- 30 Preferentemente, el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 3 a 11 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 3 a 17 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces conjugados o no conjugados; siendo posible que dichas cadenas hidrocarbonadas estén sustituidas con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- 35 o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:



en la que R₁ indica un radical $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ donde n es un número que varía de 0 a 14;

- y también sus sales obtenidas mediante salificación con una base inorgánica u orgánica.

Los compuestos que se prefieren más particularmente son aquellos en los que el radical R es un grupo alquilo C₃-C₁₁ y R' indica hidroxilo.

5 Otros compuestos particularmente ventajosos son aquellos en los que R representa una cadena derivada de ácido linoleico, linolénico u oleico.

10 Otro grupo de compuestos particularmente preferidos está constituido por compuestos en los que el radical R indica un grupo alquilo C₃-C₁₁ que soporta una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y R' indica hidroxilo. Derivados lipófilos de ácido salicílico de fórmula (I) que se pueden usar según la invención se describen en particular en las patentes US 6.159.479 y US 5.558.871, FR 2.581.542, US 4.767.750, EP 378 936, US 5.267.407, US 5.667.789, US 5.580.549 y EP-A-570.230.

15 Entre los compuestos particularmente preferidos de fórmula (I), se pueden mencionar ácido 5-n-octanoilsalicílico (o ácido caproilsalicílico); ácido 5-n-decanoilsalicílico; ácido 5-n-dodecanoilsalicílico; ácido 5-n-heptiloxisalicílico, y sus sales correspondientes.

A modo de derivados de ácido salicílico, se pueden mencionar ácido 5-n-octanoilsalicílico (o ácido caproilsalicílico), ácido 5-n-decanoilsalicílico, ácido 5-n-dodecanoilsalicílico y ácido 5-n-heptiloxisalicílico.

20 El derivado en cuestión es preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico.

Para los propósitos de la invención, también se consideran las sales de estos ácidos.

25 Las sales se pueden obtener mediante la salificación del ácido considerado con una base orgánica o inorgánica. A modo de base inorgánica, se pueden mencionar particularmente bases hidroxiladas de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, y amoníaco.

En cuanto a las bases orgánicas pueden ser en particular bases tipo amina o alcanolamina.

30 El presente texto describe el uso de ácido salicílico en una proporción de 0,001% a 15% en peso del peso total de la composición, en particular de 0,01% a 7% en peso y más preferentemente de 0,1% a 5% en peso con relación al peso total de una composición, más particularmente de 1% a 3%.

35 La composición cosmética y/o dermatológica que se reivindica según la invención comprende al menos 0,1% en peso de ácido salicílico, con relación al peso total de la composición.

En cuanto al derivado de ácido salicílico, puede estar presente en de 0,001% a 10% en peso, en particular de 0,01% a 5% en peso y más preferentemente de 0,1% a 1% en peso con relación al peso total de la composición.

40 Según una variante de realización preferida, el ácido hialurónico o derivado (HA) y el ácido salicílico (SA) se usan en una relación en peso de (SA)/(HA) al menos igual a 1, o incluso mayor que 1, y preferiblemente mayor que 1,2.

45 Según una variante de realización preferida, el ácido hialurónico o derivado (HA) y el ácido salicílico (SA) se usan en una relación en peso de (SA)/(HA) de menos de o igual a 3 y preferiblemente menos de 2.

Así, la composición cosmética y/o dermatológica que se reivindica según la invención comprende dicho ácido hialurónico o su sal (HA) y el ácido salicílico (SA) en una relación en peso de (SA)/(HA) de menos de o igual a 3 y preferiblemente menos de 2.

50 Según una variante de realización preferida, el ácido salicílico (SA) y el derivado de ácido salicílico (SAD) se usan en una relación en peso de (SA)/(SAD) que varía de 1,5 a 5 y preferiblemente de 2 a 4.

55 Según una variante de realización preferida, el ácido hialurónico o derivado (HA) y el derivado de ácido salicílico (SAD) se usan en una relación en peso de (HA)/(SAD) que varía de 0,5 a 5, preferiblemente de 1 a 3 y más particularmente de 1,5 a 2,5.

A modo de ilustración de combinaciones según la invención que son particularmente ventajosas, se pueden mencionar las que combinan de 0,5% a 2% en peso de ácido hialurónico o una de sus sales, de 1% a 2% en peso de ácido salicílico y de 0,2% a 1% en peso de un derivado de ácido salicílico, en particular ácido 5-n-octanoilsalicílico.

60 INDICACIONES

Desde un punto de vista cosmético, la combinación de la invención tiene más particularmente la propiedad de prevenir y/o tratar irritaciones cutáneas.

Así, generalmente, la combinación de la invención se puede usar para prevenir una modificación de, y/o mantener, la homeostasis cutánea, en particular de cara a fenómenos y/o compuestos irritantes.

5 Según una realización, el uso de la invención se puede dedicar más particularmente a prevenir una modificación de, y/o reforzar, la función de barrera de piel elegida de piel debilitada, piel excoriada, piel sensible, piel irritable, piel reactiva, piel intolerante o piel grasa y/o propensa al acné.

10 En otras palabras, la combinación considerada según la invención puede hacer posible ventajosamente prevenir la manifestación de, y/o reducir, los signos indeseables de irritación cutánea en piel debilitada, piel excoriada, piel sensible, piel irritable, piel reactiva, piel intolerante o piel grasa y/o propensa al acné.

15 Según una realización, el uso de la invención se puede dedicar más particularmente a proporcionar una sensación de comodidad relativa a los signos de irritación cutánea y más particularmente relativa a piel debilitada, excoriada, sensible, irritable, reactiva, intolerante o grasa y/o propensa al acné.

Preferiblemente, la combinación de la invención se puede usar ventajosamente con respecto a piel irritable y/o reactiva, en particular grasa y/o propensa al acné.

20 Más preferiblemente, la invención se puede usar con respecto a piel irritable y/o reactiva e intolerante. La piel intolerante es piel que reacciona, a través de sensaciones de quemazón, tirantez, hormigueo y/o enrojecimiento, a diversos factores tales como el ambiente, las emociones, los alimentos y ciertos productos cosméticos. Estos signos pueden estar asociados generalmente con piel hiperseborreica o acneica con o sin zonas secas y con eritema.

25 Desde un punto de vista dermatológico, en la expresión de una manifestación de excoriación, una irritación cutánea se puede reflejar por la presencia de síntomas de una inflamación. La combinación de la invención se puede usar como un agente activo en una composición dermatológica o farmacéutica.

30 La piel que esté muy irritada puede desarrollar una reacción cutánea de tipo inflamatorio, tal como eritema inflamatorio, psoriasis, atopia cutánea, dermatitis atópica, una reacción alérgica de tipo de hipersensibilidad inmediata, tal como urticaria, una reacción alérgica de tipo de hipersensibilidad retardada, por ejemplo dermatitis de contacto, eccema, dermatitis seborreica o acné.

35 La combinación de la invención, desde un punto de vista dermatológico o farmacéutico, se puede usar como un agente activo para prevenir y/o tratar una afección cutánea elegida de eritema, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y acné.

COMPOSICIONES

40 La combinación de (HA)/(SA)/(SAD) considerada según la invención se puede formular ventajosamente en una composición que puede estar en una forma galénica normalmente disponible para el modo de administración pretendido.

Una composición de la invención comprende un medio fisiológicamente aceptable. Se puede administrar oralmente, parenteralmente, en particular subcutáneamente o intradérmicamente, o tópicamente.

45 Una composición de la invención puede ser una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.

Preferiblemente, una composición de la invención se puede administrar tópicamente.

50 Según una realización, una composición de la invención administrada tópicamente se puede formular ventajosamente en una forma galénica que sea adecuada para el cuidado de la piel y las membranas mucosas y puede estar en la forma de ungüentos, cremas, leches, pomadas, polvos, cataplasmas impregnadas, soluciones, geles, pulverizaciones, lociones o suspensiones.

55 Una composición tópica puede estar bien en forma anhidra o bien en forma acuosa según la indicación dermocosmética.

60 Una composición destinada a la administración tópica puede ser una solución acuosa, acuosoalcohólica u oleosa, una solución o una dispersión de tipo loción o suero, una emulsión de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenida al dispersar un fase grasa en una fase acuosa (O/W) o a la inversa (W/O), una suspensión o una emulsión, de consistencia blanda, semisólida o sólida, de tipo crema o de tipo acuoso o de gel anhidro, una emulsión múltiple (W/O/W u O/W/O), una microemulsión, una nanoemulsión, una preparación de microcápsulas, una preparación de micropartículas, una dispersión vesicular de tipo iónico y/o iniónico, o una dispersión de cera/fase acuosa.

Según una realización preferida, una composición tópica puede estar en la forma de una solución, una crema, un gel, una emulsión, una espuma o una composición en aerosol que contiene un propelente.

5 Según una realización preferida, una composición tópica también puede estar en la forma de un sistema transdérmico que permita la liberación activa o pasiva del agente o los agentes activos transdérmicamente, por ejemplo de tipo parche o gel (hidrogel) de parche.

Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

10 Una composición según la invención puede constituir una composición para el tratamiento o el cuidado de la piel o el cuero cabelludo, o una composición de protección solar o bronceado artificial, o también un producto para limpiar o desmaquillar la piel, un producto desodorante o también un compuesto de fragancia.

15 Entonces, esta composición puede ser incolora o débilmente coloreada, y opcionalmente puede contener agentes activos cosméticos o dermatológicos adicionales, en particular como los indicados posteriormente en la presente. Entonces, se puede usar como una base de cuidado para la piel o los labios, por ejemplo en la forma de un bálsamo labial, para proteger los labios del frío y/o la luz solar y/o el viento, tal como una crema de cuidado de día o noche para piel facial y/o corporal.

20 También puede estar en la forma de un champú colorante o no colorante, medicinal o no medicinal, o un acondicionador capilar.

25 Una composición según la invención también puede constituir una composición cosmética coloreada y en particular una composición de maquillaje para la piel y/o las membranas mucosas, y en particular una composición tal puede ser una base, que opcionalmente tiene propiedades de cuidado o tratamiento.

30 Una composición administrada tópicamente puede constituir en particular una crema de limpieza, protección, tratamiento o cuidado, una loción de cuidado cutáneo, un gel o una espuma, una loción de limpieza o desinfección, una composición de baño o una composición desodorante.

Una composición según la invención también puede consistir en una preparación sólida que constituye un jabón o una pastilla limpiadora.

35 Cuando una composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de 5% a 80% en peso y preferiblemente de 10% a 50% en peso con relación al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes usados en la composición en forma de emulsión se eligen de los usados convencionalmente en cosmética y/o dermatología. El emulsionante y el coemulsionante pueden estar presentes en la composición en una proporción que varía de 0,3% a 30% en peso y preferiblemente de 0,5% a 20% en peso con relación al peso total de la composición.

40 Cuando la composición de la invención es una solución oleosa o un gel, la fase grasa puede representar más de 90% del peso total de la composición.

45 De un modo conocido, las formas galénicas destinadas a la administración tópica también pueden contener adyuvantes que son habituales en el campo cosmético, farmacéutico y/o dermatológico, tales como agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, emulsionantes, agentes activos hidrófilos o lipófilos, agentes conservantes, antioxidantes, disolventes, fragancias, cargas, agentes protectores, absorbentes de olores y colorantes. Las cantidades de estos diversos adyuvantes son las usadas convencionalmente en el campo considerado, por ejemplo de 0,01% a 20% del peso total de la composición. Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes se pueden introducir en la fase grasa y/o en la fase acuosa.

55 Como sustancias grasas que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar aceites minerales, por ejemplo poliiisobuteno hidrogenado y vaselina líquida, aceites vegetales, por ejemplo una fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol y aceite de hueso de albaricoque, aceites animales, por ejemplo perhidroescualeno, aceites sintéticos, en particular aceite de purcelina, miristato de isopropilo y palmitato de etilhexilo, aceites grasos insaturados y aceites fluorados, por ejemplo perfluoropoliéteres. También es posible usar alcoholes grasos, ácidos grasos, por ejemplo ácido esteárico, y, por ejemplo, ceras, en particular cera de parafina, cera de carnauba y cera de abejas. También es posible usar compuestos silicónicos, por ejemplo aceites silicónicos, por ejemplo ciclometicona y dimeticona, y ceras silicónicas, resinas y gomas.

60 Como emulsionantes que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar, por ejemplo, ésteres de un ácido graso y de polietilenglicol, ésteres de un ácido graso y de un poliol, tales como linoleato de glicerilo, oleato de glicerilo, linolenato de glicerilo, estearato de glicerilo y triestearato de sorbitano, polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicerol vendida bajo el nombre Tefose 63 por la compañía Gattefosse.

65

Como disolventes que se pueden usar en la invención, se pueden mencionar agua, alcoholes inferiores C₂-C₅, en particular etanol, isopropanol y terc-butanol.

Preferiblemente, una composición de la invención comprende un alcohol inferior C₂-C₅ o un poliol.

5 Una composición de la invención también puede contener ventajosamente un agua de manantial y/o mineral, elegida en particular de agua de Vittel, aguas de la cuenca de Vichy y agua de La Roche Posay.

10 Agentes gelificantes hidrófilos que se pueden mencionar incluyen polímeros carboxílicos tales como carbómero, copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/acrilato de alquilo, poliacrilamidas y en particular la mezcla de poliacrilamida, isoparafina C₁₃₋₁₄ y laureth-7 vendida bajo el nombre Sepigel 305® por la compañía SEPPIC, polisacáridos, por ejemplo derivados de celulosa tales como hidroxialquilcelulosas y en particular hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa, gomas naturales tales como goma guar, goma de algarrobo y goma de xantano, o arcillas.

15 Agentes gelificantes lipófilos que se pueden mencionar incluyen arcillas modificadas, por ejemplo bentonas, sales metálicas de ácidos grasos, por ejemplo estearatos de aluminio y sílice hidrófoba, o también etilcelulosa y polietileno.

Agente activo adicional

La combinación según la invención se puede usar ventajosamente con un agente activo adicional, en particular un agente activo cosmético, dermatológico o farmacéutico adicional.

20 Ventajosamente, este agente activo cosmético, dermatológico o farmacéutico adicional puede estar destinado a ejercer un efecto cosmético, de cuidado o higiénico sobre la piel, el cabello, las pestañas, el vello corporal y/o el cuero cabelludo y preferentemente sobre la piel.

25 Un agente activo adicional es elegido ventajosamente por los expertos en la técnica de tal modo que no perjudique el efecto del agente activo de la invención.

Por supuesto, la elección de este agente activo está condicionada por el efecto conjunto deseado para la composición considerada.

30 Así, una composición según la invención también puede comprender un agente activo para el cuidado de la piel grasa.

35 En el contexto de la presente invención, la expresión "agente activo para el cuidado de la piel grasa" está destinado a significar un compuesto que por sí mismo, es decir sin requerir la intervención de un agente externo para activarlo, tiene una actividad que puede ser en particular:

- una actividad desescamante (en particular que permite que los comedones se abran), y/o

- una actividad antimicrobiana (en particular sobre P. acnes), y/o

- una actividad antiinflamatoria, y/o

- una actividad reguladora del sebo, y/o

40 - una actividad antioxidante (en particular que evita que el escualeno se oxide y se formen comedones).

El agente activo para el cuidado de la piel grasa se puede elegir así de agentes desescamantes y/o agentes antimicrobianos y/o agentes antiinflamatorios y/o reguladores del sebo y/o antioxidantes.

Agentes desescamantes

El término "agentes desescamante" está destinado a significar cualquier compuesto capaz de actuar:

45 - bien directamente sobre la descamación al promover la exfoliación, tales como β-hidroxiácidos; ácido genticóico; oligofucosas; ácido cinámico; extracto de Saphora japonica; resveratrol y algunos derivados de ácido jasmónico;

50 - o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la descomposición de los corneodesmosomas, glicosidasas, enzima quimotriptica del estrato córneo (SCCE) o incluso otras proteasas (tripsina, quimotripsinoide). Se pueden mencionar compuestos aminosulfónicos y en particular ácido (N-2-hidroxietilpiperacino-N-2-etano)sulfónico (HEPES); derivados de ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); derivados de alfa-aminoácidos de tipo glicina

(como los descritos en el documento EP-0 852 949, y también el metilglicinodiacetato sódico vendido por BASF bajo el nombre comercial Trilon M); miel; derivados de azúcares, tales como O-octanoil-6-D-maltosa y N-acetilglucosamina.

Agentes antimicrobianos

5 Los agentes antimicrobianos que se pueden usar en la composición según la invención se eligen preferentemente de 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter (o triclosano), 3,4,4'-triclorocarbanilida, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, isetionato de hexamidina, metronidazol y sus sales, miconazol y sus sales, itraconazol, terconazol, econazol, ketoconazol, saperconazol, fluconazol, clotrimazol, butoconazol, oxiconazol, sulfaconazol, sulconazol, terbinafina, ciclopirox, ciclopirox-olamina, ácido undecilénico y sus sales, peróxido de benzoílo, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido fítico, ácido de N-acetil-L-cisteína, ácido lipoico, ácido acelaico y sus sales, ácido araquidónico, resorcinol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil-éter, 3,4,4'-triclorocarbanilida, octopirox, octoxiglicerina, octanoilglicina, caprililglicol, ácido 10-hidroxi-2-decanoico, diclorofenilimidazoldioxolano y sus derivados descritos en la patente WO 93/18743, pidolato de cobre, ácido salicílico, salicilato de cinc, butilcarbamato de yodopropinilo, farnesol y fitoesfingosinas, y sus mezclas.

Agentes antiinflamatorios

15 Ventajosamente, los agentes antiinflamatorios o calmantes que se pueden usar en la composición según la invención se eligen de triterpenos pentacíclicos y extractos de plantas (p. ej.: *Glycyrrhiza glabra*) que contienen los mismos, por ejemplo ácidos β-glicirretínico y sus sales y/o derivados (monoglucurónido de ácido glicirretínico, glicirretinato de estearilo, ácido 3-estearoilxiglicirretínico), ácido ursólico y sus sales, ácido oleanólico y sus sales, ácido betulínico y sus sales, bisabolol, un extracto de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, sales de ácido salicílico y en particular salicilato de cinc, ficosacáridos de la compañía Codif, un extracto de *Laminaria saccharina*, aceite de canola, bisabolol y extractos de camomila, alantoína, Sepivital EPC (diéster fosfórico de vitaminas E y C) de SEPPIC, aceites insaturados omega-3 tales como aceite de rosa mosqueta, aceite de grosella negra, aceite de echium, aceite de pescado, extractos de plancton, capriloilglicina, Seppicalm VG (palmitoilprolina sódica y *Nymphaea alba*) de SEPPIC, un extracto de *Pygeum*, un extracto de *Boswellia serrata*, un extracto de *Centipeda cunninghami*, un extracto de *Helianthus annuus*, un extracto de *Linum usitatissimum*, tocotrienoles, extractos de *Cola nitida*, extractos de *Centella asiatica*, piperonal, un extracto de clavo, un extracto de *Epilobium angustifolium*, aloe vera, un extracto de *Bacopa monieri*, fitosteroles, cortisona, hidrocortisona, indometacina y betametasona.

Reguladores del sebo

30 Cuando la composición según la invención comprende un regulador del sebo tal como un inhibidor de 5α-reductasa, este agente se elige ventajosamente de:

- retinoides, y en particular retinol;

- azufre y derivados de azufre;

- sales de cinc tales como lactato, gluconato, pidolato, carboxilato, salicilato y/o cisteato de cinc;

- cloruro de selenio;

35 - vitamina B6 o piridoxina;

- la mezcla de capriloilglicina, sarcosina y extracto de *Cinnamomum zeylanicum* vendida en particular por la compañía SEPPIC bajo el nombre comercial Sepicontrol A5®;

- un extracto de *Laminaria saccharina* vendido en particular por la compañía SECMA bajo el nombre comercial Phlorogine®;

40 - un extracto de *Spiraea ulmaria* vendido en particular por la compañía Silab bajo el nombre comercial Sebonormine®;

- extractos de plantas de las especies *Arnica montana*, *Cinchona succirubra*, *Eugenia caryophyllata*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* y *Thymus vulgaris*, todos vendidos, por ejemplo, por la compañía Maruzen;

- un extracto de *Serenoa repens* vendido en particular por la compañía Euromed;

- extractos de plantas del género *Silybum*;

- extractos de plantas que contienen sapogeninas y en particular extractos de plantas *Dioscorea* ricas en diosgenina; y

- extractos de *Eugenia caryophyllata* que contienen eugenol y eugenilglucósido.

5 **Antioxidantes**

Los antioxidantes que se prefieren para el uso en la presente invención se eligen ventajosamente de tocoferol y sus ésteres, tales como acetato de tocoferilo; BHT y BHA.

10 Según una realización ventajosa, una composición según la invención contiene al menos otro agente activo elegido de agentes de protección anti-UV, humectantes, agentes despigmentantes, agentes antiglicantes, inhibidores de NO-sintasa, agentes para estimular la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación, agentes para estimular la proliferación de fibroblastos o queratinocitos, relajantes musculares o agentes dermodescontractivos, agentes tensionantes, agentes para combatir la contaminación, eliminadores de radicales libres, agentes calmantes, agentes desescamantes y agentes activos que actúan sobre el metabolismo energético de las células.

15 Huelga decir que un experto en la técnica tendrá cuidado de seleccionar el agente o los agentes activos opcionales añadidos a la composición según la invención de tal modo que las propiedades ventajosas asociadas intrínsecamente con la composición según la invención no se vean, o no lo hagan sustancialmente, afectadas adversamente por la adición prevista.

20 Estos agentes activos están generalmente presentes en la composición en un contenido que varía de 0,0001% a 20% en peso y preferiblemente de 0,01% a 10% en peso con relación al peso total de dicha composición.

25 Las composiciones según la invención se pueden fabricar a través de procedimientos conocidos, usados generalmente en el campo cosmético o dermatológico.

Los ejemplos posteriores de la presente se dan como ilustraciones no limitativas del campo de la invención.

30 Los porcentajes se expresan en la presente en peso de las materias primas.

Los compuestos, según sea apropiado, se mencionan como los nombres químicos o como los nombres de CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook).

Ejemplo 1

Composición según la invención de tipo gel

NOMBRE QUÍMICO	CONCENTRACIÓN
1,2-OCTANODIOL	0,3
ÁCIDO POLIACRILAMIDOMETILPROPANOSULFÓNICO PARCIALMENTE NEUTRALIZADO CON AMONIACO ACUOSO Y RETICULADO HOSTACERIN AMPS® de CLARIANT	2
ÁCIDO 5-N-OCTANOILSALICÍLICO	0,5
POLVO DE ÁCIDO SALICÍLICO NOVACYL	1,5
2-OCTILDODECANOL	0,5
TRIETANOLAMINA	1,84
FRAGANCIA	0,1
POLVO DE HIALURONATO SÓDICO (PM: 1.100.000) CRISTALHYAL® de SOLIANCE	1
SAL DISÓDICA DE ÁCIDO ETILENDIAMINOTETRAACÉTICO, 2 H ₂ O	0,2
GLICEROL	5
ALCOHOL ETÍLICO	8
AGUA	cs 100

- 5 La fórmula se prepara usando un dispositivo de desfloculación (mezclador), las materias primas se añaden sucesivamente, a fin de obtener un gel traslúcido espeso.

Método de evaluación:

Comprobación del cambio en la piel tratada y no tratada por un experto y un cuestionario de autoevaluación.

- 10 El estudio se lleva a cabo sobre un grupo de 36 mujeres (18-45 años de edad) con piel de grasa a mixta y propensa al acné. El tratamiento consiste en una aplicación dos veces al día (mañana y noche) durante 8 días, seguido por 7 días sin tratamiento.

- 15 La composición obtenida tiene una eficacia significativa sobre el enrojecimiento tan pronto como el día 2, y sobre las imperfecciones cutáneas tan pronto como el día 3.

El cuestionario de autoevaluación confirma estos excelentes resultados y demuestra la eficacia calmante del producto.

Ejemplo 2Composición según la invención de tipo gel

ÁCIDO CAPRILSALICÍLICO	0,5
TRIETANOLAMINA	1,8
ÁCIDO SALICÍLICO	1,5
HALURONATO SÓDICO (CRISTALHYAL® de SOLIANCE)	1
POLIACRILDIMETILTAURAMIDA AMÓNICA HOSTACERIN AMPS de CLARIANT	2
ETANOL	5
AGUA	cs 100

Ejemplo 3Composición de tipo emulsión O/W

5

EDTA TETRASÓDICO	0,2
ÁCIDO CAPRILSALICÍLICO	1
TRIETANOLAMINA	0,6
CAOLÍN	1
SÍLICE	1
ÁCIDO SALICÍLICO	1,5
TETRAETILHEXANOATO DE PENTAERITRITOLO	3
PARAFINA	1
ALCOHOL CETÍLICO	1,6
LAUROILSARCOSINATO DE ISOPROPILO	3
HALURONATO SÓDICO (CRISTALHYAL® de SOLIANCE)	2
POLÍMERO CRUZADO DE ACRILATOS/ACRILATO DE ALQUILO C10-30	0,3
POLIACRILDIMETILTAURAMIDA SÓDICA (HOSTACERIN AMPS de CLARIANT)	0,3
NAILON-12	1,5
POLIACRILATO SÓDICO	0,5
DIMETICONA	4
POLÍMERO CRUZADO DE DIMETICONA (y) DIMETICONA/VINILDIMETICONA	3
DIMETICONA (y) DIMETICONOL	1
ETANOL	5
GLICEROL	5
AGUA cs	100

Ejemplo 4

Composición de tipo gel limpiador

EDTA DISÓDICO	0,1
LACTATO SÓDICO	1
ÁCIDO CAPRILOLSALICÍLICO	0,8
TRITANOLAMINA	0,4
ÁCIDO SALICÍLICO	1,2
LAUROILSARCOSINATO DE ISOPROPILO	0,5
HIALURONATO SÓDICO	0,8
POLIACRILATO SÓDICO	0,5
POLÍMERO CRUZADO DE ACRILOILDIMETILTAURATO AMÓNICO/METACRILATO DE ESTEARET - 25	1,3
ETANOL	2
GLICEROL	0,5
COCOANFODIACETATO DISÓDICO	0,42
POLOXÁMERO 188	1
AGUA	cs 100

5 **Ejemplo 5**

Demonstración de la eficacia calmante de la combinación de la invención

10 La prueba consiste en evaluar el efecto de la combinación sobre la inhibición de la respuesta de células epidérmicas superficiales que están en un estado inflamatorio, al ensayar IL-1 α , LTB4 o PGE2 liberados por queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEKs) después de la estimulación con el agente capaz de provocar irritación cutánea.

Las células son una línea de queratinocitos de origen humano (HL60). Se cultivan en medio RPMI 1640 (Life Technologies) complementado con 2 mM de L-glutamina, 50 U/ml de penicilina, 50 μ g/ml de estreptomina y 10% de suero de ternero fetal (FCS). El cultivo se lleva a cabo a 37°C y 5% de CO₂.

15 En el caso de IL-1 α , las células se preincubaban durante 24 horas en presencia de miristato-acetato de forbol y de ionóforo de calcio A23187 (referencia de Sigma C752).

20 En el caso de LTB4, las células se preincubaban durante 24 horas en presencia de ácido araquidónico y de ionóforo de calcio A23187 (referencia de Sigma C752).

En el caso de PEG2, las células se preincubaban durante 24 horas en presencia de miristato-acetato de forbol.

25 A continuación, los medios se reemplazan por los mismos medios pero que contienen los compuestos probados (cfr. la tabla de resultados).

Al final de este nuevo período de incubación (15 min, 37°C), los sobrenadantes se recogen y se lleva a cabo un ensayo ELISA (R and D Systems Kit, referencia DE0275) de la cantidad de IL-1 α , LTB4 o PGE2 liberada en el medio de cultivo.

30 Para cada prueba, se lleva a cabo un control sin los compuestos probados. La tabla indica la disminución o el incremento en la producción de IL-1 α , LTB4 o PGE2 con relación al control.

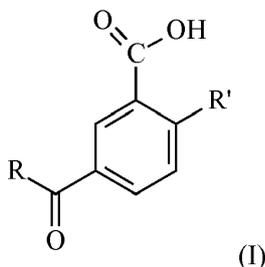
ES 2 751 671 T3

	IL-1 α	LTB4	PGE2
0,002% de Ácido salicílico	11%	18%	-7%
0,0002% de Ácido salicílico	-2%	14%	15%
0,0022% de Ácido hialurónico	-4%	-12%	-12%
0,00074% de Ácido hialurónico	-5%	15%	-22%
0,002% de Ácido salicílico + 0,0022% de Ácido hialurónico	-8%	-14%	-35%
0,0002% de Ácido salicílico + 0,00074% de Ácido hialurónico	-14%	-16%	-50%

5 Bajo las condiciones experimentales retenidas, las composiciones que contienen la combinación de ácido salicílico y ácido hialurónico dan como resultado una disminución muy clara en la producción de IL-1 α , LTB4 o PGE2, que refleja un efecto calmante. El ácido salicílico combinado con ácido hialurónico hace posible potenciar estos efectos sobre los marcadores de IL-1 α , LTB4 y PGE2 en comparación con cada uno de los compuestos.

REIVINDICACIONES

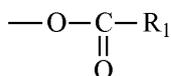
- 5 1. Composición cosmética y/o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos 0,1% en peso de ácido hialurónico o una de sus sales, con relación al peso total de la composición, al menos 0,1% en peso de ácido salicílico con relación al peso total de la composición, y al menos un derivado de ácido salicílico lipófilo de fórmula (I)



en la que:

- 10 - el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 2 a 22 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 2 a 22 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces que pueden estar conjugados; un anillo aromático unido al radical carbonilo directamente o a través de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que contienen de 2 a 7 átomos de carbono; siendo posible que dichos anillos y cadenas estén sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:



- 20 en la que R₁ indica una cadena alifática saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono;

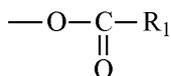
- y también sus sales derivadas de una base inorgánica u orgánica;

en la que dicho ácido hialurónico o su sal (HA) y el ácido salicílico (SA) se usan en una relación en peso de (SA)/(HA) de menos de o igual a 3.

- 25 2. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho derivado de ácido salicílico es de fórmula (I) en la que:

- 30 - el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 3 a 11 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 3 a 17 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces conjugados o no conjugados; siendo posible que dichas cadenas hidrocarbonadas estén sustituidas con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:



- 35 en la que R₁ indica un radical -(CH₂)_n-CH₃ donde n es un número que varía de 0 a 14;

- y también sus sales obtenidas mediante salificación con una base inorgánica u orgánica.

3. Composición según la reivindicación 1, en la que dicho derivado de ácido salicílico es ácido 5-n-octanoilsalicílico.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho derivado de ácido salicílico está presente en una proporción de al menos 0,1% en peso con relación al peso total de dicha composición.

5 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho ácido hialurónico está presente en una proporción de 0,1% a 10% en peso con relación al peso total de la composición.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho ácido salicílico está presente en una proporción de 0,1% a 5% en peso con relación al peso total de la composición.

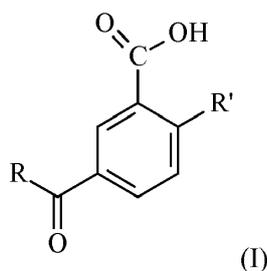
10 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho derivado de ácido salicílico está presente en una proporción de 0,1% a 1% en peso con relación al peso total de la composición.

15 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho ácido hialurónico o su sal (HA) y dicho ácido salicílico (SA) se usan en una relación en peso de (SA)/(HA) de menos de 2.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que también comprende un alcohol inferior C₂-C₅ o un poliol.

20 10. Un uso cosmético, no terapéutico, de ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o un derivado de ácido salicílico, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo calmante;

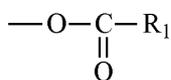
en el que el derivado de ácido salicílico es de fórmula (I)



25 en la que:

30 - el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 2 a 22 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 2 a 22 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces que pueden estar conjugados; un anillo aromático unido al radical carbonilo directamente o a través de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que contienen de 2 a 7 átomos de carbono; siendo posible que dichos anillos y cadenas estén sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:

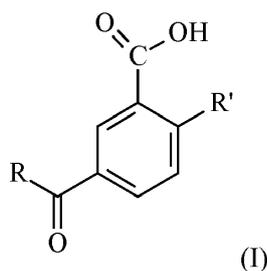


35 en la que R₁ indica una cadena alifática saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono;

- y también sus sales derivadas de una base inorgánica u orgánica.

40 11. Un ácido hialurónico o una de sus sales en combinación con ácido salicílico y/o un derivado de ácido salicílico, preferiblemente ácido 5-n-octanoilsalicílico, como un agente activo para el uso en un método para reducir procesos de irritación;

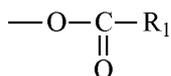
en donde el derivado de ácido salicílico es de fórmula (I)



en la que:

5 - el radical R indica una cadena alifática saturada lineal, ramificada o cíclica que contiene de 2 a 22 átomos de carbono; una cadena insaturada que contiene de 2 a 22 átomos de carbono y que comprende uno o más dobles enlaces que pueden estar conjugados; un anillo aromático unido al radical carbonilo directamente o a través de cadenas alifáticas saturadas o insaturadas que contienen de 2 a 7 átomos de carbono; siendo posible que dichos anillos y cadenas estén sustituidos con uno o más sustituyentes, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de (a) átomos de halógeno, (b) un grupo trifluorometilo, (c) grupos hidroxilo en forma libre o esterificados con un ácido que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o (d) una función carboxilo en forma libre o esterificada con un alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

- R' es un grupo hidroxilo o un grupo éster de fórmula:



en la que R₁ indica una cadena alifática saturada o insaturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de carbono;

15 - y también sus sales derivadas de una base inorgánica u orgánica.