

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 125**

51 Int. Cl.:

C07C 59/29	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
C07C 59/46	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
C07C 69/67	(2006.01) A61Q 5/00	(2006.01)
C07C 69/73	(2006.01)	
C07C 31/135	(2006.01)	
C07C 33/12	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/44	(2006.01)	
A61Q 1/02	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2003 E 16200315 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3168206**

54 Título: **Composición que comprende unos derivados del ácido jasmónico y utilización de estos derivados para favorecer la descamación**

30 Prioridad:

04.02.2002 FR 0201279

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

02.06.2020

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BOULLE, CHRISTOPHE;
DALKO, MARIA;
LEVEQUE, JEAN-LUC y
SIMONETTI, LUCIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 764 125 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 que comprende unos derivados del ácido jasmónico y utilización de estos derivados para favorecer la descamación

5 La presente invención se refiere a unas composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden derivados del ácido jasmónico.

10 La invención se refiere también a composiciones, especialmente cosméticas, que se pueden utilizar para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y, por lo tanto, luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco y/o extrínseco.

15 La descamación es un fenómeno natural relacionado con el hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en constante regeneración. La epidermis está constituida de varias capas de células, de las cuales la más profunda es la capa basal, constituida de células indiferenciadas. Con el paso del tiempo, estas células se diferenciarán y migrarán hacia la superficie de la epidermis constituyendo las diferentes capas de esta, hasta formar en la superficie de la epidermis los corneocitos, que son células muertas que se eliminan mediante descamación. Esta pérdida de la superficie se compensa por la migración de células de la capa basal hacia la superficie de la epidermis. Se trata de la renovación perpetua de la piel. Una eliminación forzada de la capa córnea acelera la renovación y permite luchar contra el envejecimiento.

20 Al mismo tiempo, estas células prosiguen su diferenciación, cuya primera fase es el corneocito. Se trata en realidad de células muertas que constituyen la última capa de la epidermis, es decir la capa más externa, también denominada estrato córneo.

25 El envejecimiento cutáneo que resulta de factores intrínsecos o extrínsecos se traduce por la aparición de arrugas o pequeñas arrugas, por el amarilleamiento de la piel, que desarrolla un aspecto apergaminado acompañado de la aparición de manchas pigmentarias, por la desorganización de las fibras de elastina y de colágeno, que provoca una pérdida de elasticidad, de flexibilidad y de firmeza o por la aparición de telangiectasias.

30 Algunos de estos síntomas del envejecimiento están más particularmente relacionados con el envejecimiento intrínseco o fisiológico, es decir con el envejecimiento "normal" relacionado con la edad o cronobiológico, mientras que otros son más específicos del envejecimiento extrínseco, es decir del envejecimiento provocado de manera general por el entorno; se trata más particularmente del fotoenvejecimiento debido a la exposición al sol, a la luz o cualquier otra radiación.

35 La invención se interesa por el envejecimiento intrínseco o fisiológico, así como al envejecimiento extrínseco.

40 Los cambios de la piel debidos al envejecimiento intrínseco son la consecuencia de una senescencia genéticamente programada en la que intervienen unos factores endógenos. Este envejecimiento intrínseco provoca especialmente una ralentización de la renovación de las células de la piel, lo que se traduce esencialmente por la aparición de alteraciones clínicas tales como la reducción del tejido adiposo subcutáneo y la aparición de finas arrugas o pequeñas arrugas, y por cambios histopatológicos tales como el aumento del número y del grosor de las fibras elásticas, una pérdida de fibras verticales de la membrana del tejido elástico, y la presencia de grandes fibroblastos irregulares en las células de este tejido elástico.

45 Por el contrario, el envejecimiento extrínseco provoca unas alteraciones clínicas, tales como arrugas gruesas y la formación de una piel flácida y curtida, y unos cambios histopatológicos tales como una acumulación excesiva de materia elástica en la dermis superior y una degeneración de las fibras de colágeno.

50 Se conocen por la técnica anterior diversos agentes destinados a luchar contra el envejecimiento cutáneo.

55 Así, la patente US-A-4603146 describe el uso de ácido retinoico y de sus derivados en composiciones cosméticas para luchar contra el envejecimiento cutáneo.

Por otro lado, numerosas patentes y publicaciones (véase por ejemplo la solicitud EP-A-413528), así como numerosas composiciones cosméticas del comercio muestran el uso de los α -hidroxiácidos como el ácido láctico, el ácido glicólico o también el ácido cítrico para tratar el envejecimiento cutáneo.

60 Se conocen finalmente los β -hidroxiácidos y más especialmente el ácido salicílico, así como sus derivados, por sus propiedades descamantes (véanse los documentos WO-A-93/10756 u US-A-4 767 750).

65 El documento JP2001207188 describe el compuesto de dihidrojasmonato de metilo como acelerador de la actividad de la peroxidasa y supresor de la producción de lípidos peroxidados en composiciones perfumantes.

Todos estos compuestos tienen una acción contra el envejecimiento de la piel favoreciendo la descamación, es decir la eliminación de las células muertas situadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis. Esta propiedad "descamante" se denomina también, a menudo erróneamente, propiedad queratolítica.

5 Pero, los compuestos de la técnica anterior presentan también unos efectos secundarios, que consisten en picores, tirantezas, sensaciones de calor y rojeces desagradables para el usuario.

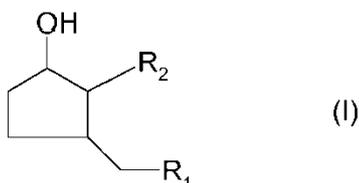
Se constata, por lo tanto, que subsiste la necesidad de agentes antienvjecimiento que tengan una acción al menos tan eficaz como la de los compuestos de la técnica anterior, pero que no presente sus inconvenientes.

10 La invención tiene como objetivo paliar estos inconvenientes de la técnica anterior y proponer nuevos compuestos susceptibles de favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica, cuya utilización no provoque picores, tirantezas, sensaciones de calor o rojeces desagradables para el usuario.

15 Así, la invención tiene por objeto una composición cosmética según la reivindicación 1.

Se ha constatado que los compuestos según la invención presentan una buena solubilidad en agua, lo que puede facilitar su utilización.

20 Los compuestos según la invención responden a la fórmula (I) siguiente:



tal como se define en la reivindicación 1.

25 Preferentemente, el radical R₁ se selecciona entre -COOR', -CONR'R'' y -CH₂OR' con R' y R'' designando, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente de 1 a 12 átomos de carbono, y particularmente de 1 a 8 átomos de carbono.

30 Más particularmente, R₁ se selecciona entre los radicales -COOH, -CH₂OH, -COOCH₃, -COOC₂H₅, -COOC₃H₇, -CONHCH₃ y -CONHC₂H₅.

35 Preferentemente, el radical R₂ es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente de 1 a 12 átomos de carbono, y particularmente de 1 a 8 átomos de carbono.

Más particularmente, R₂ representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado o que comprende una insaturación, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y especialmente un radical -CH₂-CH=CH-C₂H₅ o un radical -(CH₂)₄-CH₃.

40 Las sales de los compuestos utilizables según la invención se seleccionan en particular entre las sales de metal alcalino o alcalinotérreos, o también entre las sales de zinc, de magnesio o de estroncio, de una amina orgánica o las sales de amonio cuaternarias.

45 Las sales de los compuestos según la invención se seleccionan en particular entre las sales de un ácido mineral u orgánico, especialmente los clorhidratos, bromhidratos o citratos.

Entre los compuestos susceptibles de emplearse en el ámbito de la invención, se pueden citar:

50 - el ácido 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético,

- el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético,

55 La cantidad de compuesto de fórmula (I) utilizable según la invención depende por supuesto del efecto buscado y debe estar en una cantidad eficaz para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y, por lo tanto, luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco y/o extrínseco.

60 A título de ejemplo, la cantidad de compuesto de fórmula (I) utilizable según la invención puede ir, por ejemplo, del 0,01 al 20% y preferentemente del 0,5 al 10%, y especialmente del 1 al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

5 La composición que comprende los compuestos según la invención, solos o en mezcla, puede comprender, por otro lado, un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio compatible con todas las materias queratínicas tales como la piel, el cuero cabelludo, las uñas, las mucosas, los ojos y el cabello o cualquier otra zona cutánea del cuerpo. Esta composición puede ser una composición cosmética o farmacéutica y por lo tanto puede comprender un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

10 El medio fisiológicamente aceptable puede comprender agua, disolventes orgánicos tales como un alcohol de C₁-C₈, especialmente el etanol, el isopropanol, el terc-butanol, el n-butanol; un poliol tal como la glicerina; un glicol como el butilenglicol, el isopropilenglicol, el propilenglicol, los polietilenglicoles tales como el PEG-8; los éteres de poliol.

15 La composición puede también comprender una fase grasa, que puede comprender unos aceites, unas gomas, o unas ceras habitualmente utilizadas en el campo de aplicación considerado. Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites vegetales (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de purcelina), los aceites o ceras siliconadas (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropoliéteres), las ceras de abeja, de carnauba o parafina. Se pueden añadir a estos aceites unos alcoholes grasos y unos ácidos grasos (ácido esteárico).

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

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

30 La composición puede contener también unos adyuvantes habituales en el campo considerado, tales como los tensioactivos, los emulsionantes, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olor, y las materias colorantes, los activos cosméticos o farmacéuticos. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el campo cosmético, y por ejemplo del 0,01% al 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas lipídicas.

35 Como tensioactivos susceptibles de utilizarse, se puede citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol vendido bajo la denominación de TefoseR 63 por la compañía Gattefosse.

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

45 Entre los activos hidrófilos, se pueden citar las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiácidos.

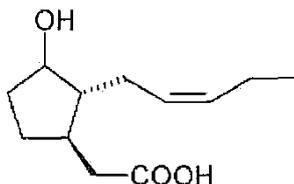
50 Como activos lipófilos, se pueden utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

55 Según la invención, la composición puede asociar al menos un compuesto de fórmula (I) con otros agentes activos, tales como:

60 - los agentes que mejoran el rebrote y/o la disminución de la caída del cabello, como por ejemplo los ésteres de ácido nicotínico, entre ellos especialmente el nicotinato de tocoferol, el nicotinato de bencilo y los nicotinatos de alquilo de C₁-C₆, como los nicotinatos de metilo o de hexilo, los derivados de pirimidina, como el 2,4-diamino-6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil", los agentes que favorecen el rebrote del cabello como los descritos por la solicitante en la solicitud de patente europea publicada bajo el número 0648488;

65 - los agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea tales como el ácido retinoico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, la vitamina D y sus derivados, los estrógenos tales como el estradiol, el ácido kójico o la hidroquinona;

- los antibacterianos tales como el fosfato de clindamicina, la eritromicina o los antibióticos de la clase de las tetraciclinas;
- 5 - los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoídeos;
- los antifúngicos, en particular los compuestos que pertenecen a la clase de los imidazoles tales como el econazol, el ketoconazol o el miconazol o sus sales, los compuestos poliénicos, tales como la anfotericina B, los compuestos de la familia de las alquilaminas, tales como la terbinafina, o también el octopirox;
- 10 - los agentes antivirales tales como el Aciclovir;
- los agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como la hidrocortisona, el valerato de betametasona o el propionato de clobetasol, o los agentes antiinflamatorios no esteroideos como, por ejemplo, el ibuprofeno y sus sales, el diclofenaco y sus sales, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno o el ácido glicirrízico;
- 15 - los agentes anestésicos tales como el clorhidrato de lidocaína y sus derivados;
- los agentes antipruriginosos como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina;
- 20 - los agentes queratolíticos tales como los ácidos α - y β -hidroxicarboxílicos o β -cetocarboxílicos, sus sales, amidas o ésteres y más particularmente los hidroxiaácidos tales como el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido cítrico y de manera general, los ácidos de frutas, y el ácido n-octanoil-5-salicílico;
- 25 - los agentes anti-radicales libres, tales como el α -tocoferol o sus ésteres, los superóxidos dismutasas, algunos quelantes de metales o el ácido ascórbico y sus ésteres;
- los anti-seborreicos tales como la progesterona;
- 30 - los anticaspa como el octopirox o la piritiona de zinc;
- los antiacneicos como el ácido retinoico o el peróxido de benzoílo;
- los extractos de origen vegetal, marino o bacteriano.
- 35 La composición puede presentarse en cualquier forma galénica considerable.
- Especialmente, la composición puede tener la forma de solución acuosa, alcohólica, hidroalcohólica u oleosa; de dispersión de tipo loción o suero; de emulsión agua en aceite, aceite en agua o múltiple; de suspensión; de microcápsulas o micropartículas; de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico; de loción acuosa, oleosa o en forma de suero; de cápsulas, de granulados, de jarabes, de comprimidos; de espuma, de preparación sólida; de composición para aerosol que comprende también un agente de propulsión bajo presión.
- 40 La composición según la invención puede presentarse en forma de una composición para cuidados capilares, en particular un champú, una loción de marcado, una loción de tratamiento, una crema o un gel fijador, una composición de tinte, especialmente por oxidación, unas lociones reestructurantes para el cabello, una composición de permanente (especialmente una composición para la primera fase de una permanente), una loción o un gel anticaída, o un champú antiparasitario.
- 45 Puede también presentarse en forma de una composición de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado facial, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, crema de noche, crema desmaquilladora, composición de protección solar, leche corporal, composición para el baño; composición desodorizante que comprende, por ejemplo, un agente bactericida; composición para después del afeitado; composición depilatoria; composición contra las picaduras de insectos; composición antidolor;
- 50 composición para tratar algunas enfermedades de la piel como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes, los pruritos severos.
- 55 La composición según la invención encuentra una aplicación muy particular como composición cosmética o farmacéutica destinada al cuidado de la piel del cuerpo, de la cara y/o del cuero cabelludo, especialmente para favorecer la descamación de la piel, estimular la renovación epidérmica, luchar contra los síntomas del envejecimiento cutáneo, mejorar el brillo de la tez y/o alisar la piel de la cara.
- 60 La invención se ilustra más en detalle en los ejemplos siguientes.
- 65

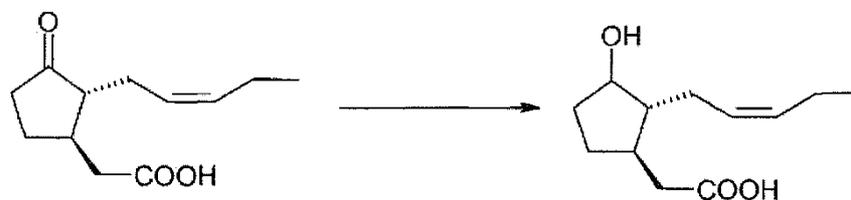
Ejemplo 1: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-) de fórmula:5 1/ etapa 1: síntesis del ácido jasmónico (+/-) o ácido (1R,2R) 3-oxo-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-)

10 En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 15 g (66,9 mmoles) de (+/-) jasmonato de metilo en 150 ml de acetona. Se añade lentamente 10 ml de solución acuosa de sosa (5,35 g, 133,7 mmoles). La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se evapora entonces la acetona al vacío y después se lava la fase residual mediante acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase acuosa se acidifica mediante ácido clorhídrico hasta pH=2, y después se extrae por diclorometano (3 x 30 ml).

15 La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite marrón claro obtenido se seca al vacío.

Se obtienen 13,6 g de ácido jasmónico (+/-) es decir un rendimiento del 97%.

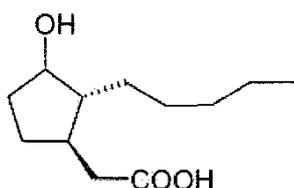
20 El espectro RMN ¹H y el espectro de masa (ionización negativa) son conformes a la estructura esperada.

2/ etapa 2: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético (+/-)

25 En un matraz de tres bocas de 50 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 1 g (4,8 mmoles) de ácido jasmónico (+/-) en 15 ml de etanol absoluto. Se añaden 430 mg (11,4 mmoles) de borohidruro de sodio NaBH₄. La mezcla se agita durante 4 horas a 50°C. Una vez la reacción terminada, se añade lentamente 5 ml de agua. Se filtra el precipitado formado. Se acidifica el filtrado por ácido clorhídrico hasta pH=5 y después se extrae por acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite incoloro obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol). El aceite incoloro obtenido se seca al vacío.

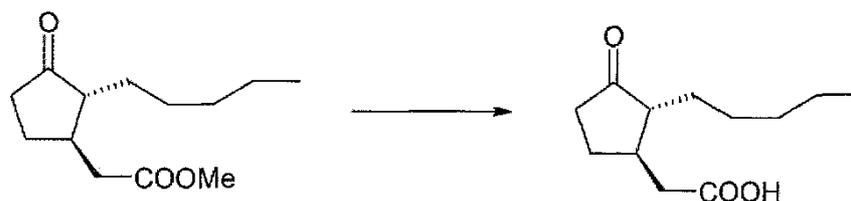
35 Se obtienen 400 mg del compuesto buscado, es decir un rendimiento del 40%.

El espectro RMN ¹H es conforme a la estructura esperada.

Ejemplo 3: Síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético (+/-) de fórmula:

40

1/ etapa 1: síntesis del ácido dihidrojasmonico (+/-) o ácido (1R,2R) 3-oxo-2-pentil-ciclopentanoacético (+/-) de fórmula:



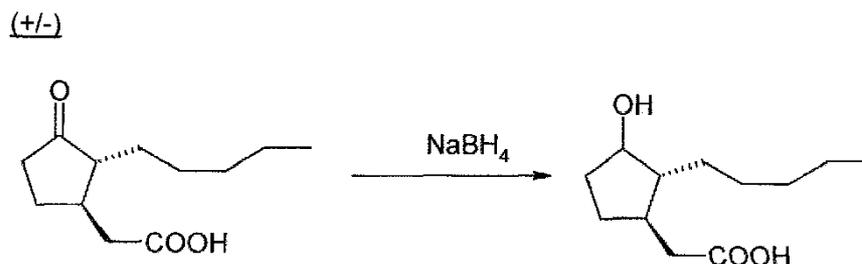
5 En un matraz de tres bocas de 250 ml provisto de un refrigerante, de un termómetro y de una agitación magnética, se disuelven 5 g (23,6 mmoles) de (+/-) dihidrojasmonato de metilo en 50 ml de acetona. Se añade lentamente 10 ml de solución acuosa de sosa (1,76 g, 44 mmoles). La mezcla se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. Se destila entonces la acetona al vacío y después se lava la fase acuosa residual mediante acetato de etilo (2 x 20 ml).
10 La fase acuosa se acidifica mediante ácido clorhídrico hasta pH=2. Esta fase se extrae entonces mediante diclorometano (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra sobre papel filtro y después se concentra. El aceite obtenido se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol). El aceite obtenido se seca al vacío.

15 Se obtiene 1,7 g del compuesto buscado, es decir un rendimiento del 36%.

El espectro RMN ¹H es conforme a la estructura esperada.

2/ etapa 2: síntesis del ácido (1R,2R) 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentano-acético

20



25 Se prepara este compuesto de manera similar a la descrita en la etapa 2 del ejemplo 1, haciendo reaccionar ácido dihidrojasmonico con borohidruro de sodio NaBH₄, en etanol, durante 4 horas a 50°C.

Se obtiene el compuesto buscado con un rendimiento del 45%.

El espectro RMN ¹H es conforme a la estructura esperada.

30 Ejemplo 5: ensayos de actividad

Se estudia el poder queratolítico de varios compuestos según la invención. Este ensayo consiste en un recuento de corneocitos liberados después de la incubación de los lotes de estrato córneo aislado en presencia de los compuestos ensayados.

35 Se utiliza el estrato córneo aislado por tripsina/calor a partir de plastias de cirugía. Se utilizan varias muestras de estrato córneo diferentes. Unos discos de 4 mm de diámetro son cortados sacabocados y se disponen en el fondo de una caja de 96 pocillos.

40 Ensayo 1

Se prepara una solución con el 1% en peso de compuesto del ejemplo 3 en un tampón PBS suplementado al 0,1% de Triton X100. El pH de la solución se reajusta a 7,4.

45 Se añade, en cada pocillo, 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control (tampón PBS suplementado al 0,1% en TritonX100). Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se disponen en células de Malasez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

50

ES 2 764 125 T3

Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitros, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

	Muestra 1*	Muestra 2*	Muestra 3*	Media
Ejemplo 3	28 ± 9	56 ± 7	101 ± 11	61 ± 33
Control	4 ± 4	8 ± 3	17 ± 8	9 ± 8

* media sobre tres ensayos

- 5 El número de corneocitos liberados después de la incubación del estrato córneo aislado con el compuesto según la invención es muy superior al número liberado en presencia del tampón solo.

Ensayo 2

- 10 Se prepara una solución con el 1% en peso de compuesto del ejemplo 1 o de ácido jasmónico (comparativo) en un tampón PBS suplementado al 0,1% en Triton X100. El pH de las soluciones se reajusta a 7,4.

Se añaden, en cada pocillo, 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control (tampón PBS suplementado al 0,1% en TritonX100). Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

- 15 Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se disponen en célula de Malasez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

- 20 Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitro, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

	Media (3 ensayos por muestra, 3 muestras diferentes)
Ejemplo 1	26 ± 7
Ácido jasmónico	15 ± 5
Control	9 ± 3

Los resultados indican que el compuesto del ejemplo 1 permite una mejor liberación de corneocitos que el ácido jasmónico con respecto al control.

- 25 Ensayo 3

- 30 Se prepara una solución con el 2% en peso de compuesto del ejemplo 3, o de ácido 2-hidroxi-4-octanoil-benzoico (comparativo), en una solución acuosa que comprende el 50% en peso de polietilenglicol (PEG 8) y el 30% en peso de etanol.

Se añaden a cada pocillo 50 microlitros de solución a ensayar o de solución control. Se deja incubar a 37°C bajo agitación durante 24 horas.

- 35 Se extraen entonces 10 microlitros de solución, que se disponen en células de Malasez. Los corneocitos liberados se cuentan bajo microscopio.

Se obtienen los resultados siguientes, expresados en número de corneocitos liberados por microlitro, haciendo un promedio de tres ensayos. Los fragmentos de corneocitos no se cuentan.

	Muestra 1 *	Muestra 2 *	media
Ejemplo 3	2 ± 3	3 ± 1	2,5 ± 2
Ácido 2-hidroxi-4-octanoil-benzoïque	3 ± 3	4 ± 3	3,5 ± 3
Control	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1

* media sobre tres ensayos

Ejemplo 6

- 45 Se prepara una emulsión que comprende (% en peso):

- compuesto del ejemplo 1	1%
- isoestearato de propilenglicol	13%
- polietilenglicol (8 OE)	5%
- propilenglicol	3%
- pentilenglicol	3%
- estearato de glicerilo y estearato de polietilenglicol (100 OE)	5%
- mono-estearato de sorbitán oxietileno (20 OE)	0,5%

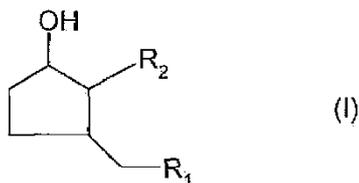
ES 2 764 125 T3

- alcohol cetílico oxietilenado (20 OE) oxipropilenado (5 OP)	1%
- gelificante	0,5%
- benzoatos de alquilo de C ₁₂₋₁₅	4%
- etanol	3%
- hidróxido de sodio	0,12%
- conservantes	cs
- agua	csp 100%

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética que comprende, en un medio cosméticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I):

5



en la que:

- 10 - R₁ es un radical -COOH;
- R₂ es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 18 átomos de carbono;
- 15 y sus sales correspondientes;
- y un adyuvante cosmético seleccionado entre un poliol, las ceras, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los antioxidantes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olor, las materias colorantes, los aceites minerales, los aceites vegetales, los aceites animales, los aceites siliconados, los aceites fluorados;
- 20 los activos hidrófilos seleccionados entre las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiaácidos;
- 25 los activos lipófilos seleccionados entre el retinol, el tocoferol y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.
2. Composición según la reivindicación anterior, en la que el radical R₂ es un radical hidrocarbonado, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y en particular de 1 a 8 átomos de carbono.
- 30 3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el radical R₂ representa un radical hidrocarbonado lineal, saturado o que comprende una insaturación, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y especialmente un radical -CH₂-CH=CH-C₂H₅ o un radical -(CH₂)₄-CH₃.
- 35 4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:
- 40 - el ácido 3-hidroxi-2-[(2Z)-2-pentenil]-ciclopentanoacético,
- el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético.
5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto de fórmula (I) es el ácido 3-hidroxi-2-pentil-ciclopentanoacético.
- 45 6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal del compuesto de fórmula (I) se selecciona entre las sales de metal alcalino o alcalinotérreo, las sales de zinc, de magnesio o de estroncio, las sales de una amina orgánica o las sales de amonio cuaternarias.
- 50 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal del compuesto de fórmula (I) se selecciona entre las sales de metal alcalino.
8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto (I) está presente en una cantidad del 0,01 al 20%, preferentemente del 0,5 al 10%, y especialmente del 1 al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 55