

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 911**

51 Int. Cl.:

A61Q 15/00 (2006.01)

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 8/9789 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2016 PCT/FR2016/051693**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2017 WO17006042**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2016 E 16744802 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3319584**

54 Título: **Utilización de N-alquilamida como agente antitranspirante**

30 Prioridad:

07.07.2015 FR 1556438

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

28.04.2021

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (100.0%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR**

72 Inventor/es:

PEGARD, ANTHONY

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 821 911 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

Utilización de N-alquilamida como agente antitranspirante

5 La transpiración permite que el cuerpo mantenga su temperatura cuando hace calor, asegurando el sudor el enfriamiento de la piel.

Una transpiración importante, incluso excesiva, puede resultar molesta.

10 En las fases de transpiración, las glándulas sudoríparas segregan el sudor que contiene esencialmente agua, pero también minerales y lactato.

En el ser humano, se distinguen dos tipos de glándulas sudoríparas que difieren por sus funciones y por la composición del sudor que segregan:

- 15
- las glándulas sudoríparas "ecrinas"; y
 - las glándulas sudoríparas "apocrinas".

20 Las glándulas sudoríparas ecrinas son de lejos las más numerosas y se localizan sobre casi todo el cuerpo, pero sobre todo en la palma de las manos, en la planta de los pies y en la frente. Cada una de ellas es una glándula simple, tubulosa y en espiral, cuyo extremo, el glomérulo, se sitúa en el grosor de la dermis o en el tejido subcutáneo.

25 El sudor segregado por las glándulas sudoríparas ecrinas está compuesto al 99% por agua y por electrolitos, en particular cloruro de sodio, y por aproximadamente 1% de compuestos orgánicos, en particular por ácido láctico. Aunque el sudor segregado por las glándulas sudoríparas ecrinas no posee en sí olor, puede, en algunas condiciones de maceración, ser el origen de infecciones bacterianas o de irritaciones.

30 Las glándulas sudoríparas apocrinas se sitúan en particular bajo las axilas. Son más grandes que las glándulas ecrinas y su conducto segregador desemboca en un folículo piloso.

Además de los componentes de base idénticos a los del sudor segregado por las glándulas ecrinas, el sudor segregado por las glándulas apocrinas contiene también unas moléculas orgánicas (lípidos y proteínas) cuyas feromonas, una vez transformadas por unas bacterias cutáneas, son el origen de olores denominados "de transpiración".

35 Para prevenir la aparición de estos malos olores, se utilizan en particular unas composiciones desodorantes designadas más habitualmente como "desodorantes". Los desodorantes pueden actuar de diversas maneras:

- 40
- ocultando los malos olores, por ejemplo gracias a unos ingredientes perfumados;
 - absorbiendo el sudor y limitando la difusión de las moléculas "olorosas", por ejemplo gracias al talco;
 - limitando la producción de sudor, por ejemplo gracias a la toxina botúlica,
 - 45 - actuando directamente sobre las bacterias que, metabolizando unos constituyentes del sudor apocrino, liberan el olor atribuido a la transpiración.

50 Las composiciones que tienen como objetivo reducir la producción de sudor y prevenir la aparición de malos olores comprenden unos principios activos antitranspirantes.

Entre los principios activos antitranspirantes disponibles, se encuentran unas sales de aluminio, sales de circonio, y sales de aluminio/circonio, con vistas a reducir la producción de sudor. Sin embargo, la utilización tópica del aluminio, del circonio, y las sales de aluminio/circonio, parece plantear unos problemas de seguridad sanitaria, tales como se describen en las publicaciones que se refieren a los efectos indeseables relacionados con la utilización de los antitranspirantes. Además, la acidez del aluminio, del circonio, y las sales de aluminio/circonio los hacen potencialmente irritantes para la piel. Los antitranspirantes a base de aluminio, de circonio y de aluminio/circonio son también sensibles a los metales, tales como el hierro, que pueden desestabilizar el antitranspirante y provocar la formación de manchas en los tejidos. El documento JP 2003 292427 describe unos extractos de plantas, por ejemplo *Zanthoxylum piperitum* (que comprenden unos sanshooles), como agentes desodorantes capaces de combatir la formación de malos olores asociados a la transpiración.

El documento EP 1 121 927 describe la utilización de epilantol y de sanshooles como agentes que producen una sensación de picor utilizados en unas composiciones antitranspirantes.

65 Ahora bien, se ha descubierto ahora que unos compuestos de la familia de las N-alquilamidas pueden, de manera muy sorprendente, limitar la producción de sudor.

La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización de por lo menos una N-alquilamida tal como se define en las reivindicaciones 1 y 2 como agente antitranspirante. Las N-alquilamidas de la invención permiten reducir eficazmente la transpiración, y por ello la humedad relacionada con la transpiración y los malos olores, ya sea en ausencia de un antitranspirante a base de aluminio activo o en combinación con bajas cantidades de un antitranspirante a base de aluminio activo y/o circonio.

Las N-alquilamidas pueden ser unos productos de síntesis o unos extractos naturales de plantas. Entre las N-alquilamidas susceptibles de ser utilizadas en el marco de la invención, se puede citar: el espilantol, y los sanshooles que comprenden en particular el hidroxisanshool; el α -sanshool; el α -hidroxisanshool; el β -hidroxisanshool; el δ -sanshool; el γ -hidroxisanshool; el γ -hidroxiisanshool; el γ -dehidrosanshool; el γ -sanshool.

Según un modo de realización, la composición cosmética comprende por lo menos dos N-alquilamidas. En efecto, la utilización de por lo menos dos N-alquilamidas en una composición cosmética según la invención permite obtener un efecto sinérgico.

Las dos N-alquilamidas son el espilantol y unos sanshooles.

En una forma de realización de la invención, la fuente de espilantol es un extracto oleorresínico de *Acmella oleacerae* o del espilantol puro y la fuente de sanshooles es un extracto CO₂ supercrítico de *Zanthoxylum piperitum*.

A título de ejemplo, un extracto oleorresínico de *Acmella oleacerae* puede comprender 32% de espilantol, un extracto CO₂ supercrítico de *Zanthoxylum piperitum* puede comprender, por ejemplo, entre 18 y 50% de sanshooles.

Según otro aspecto de la invención, la cantidad de espilantol en la composición está comprendida entre 0,05% y 10% en peso, ventajosamente entre 0,5 y 5% y más preferentemente entre 0,05 y 1% y en particular 0,08% o 0,16% en peso de la composición. La cantidad en sanshooles está comprendida entre 0,03% y 25% en peso, preferentemente entre 0,04% y 5% y de manera preferida, la cantidad de sanshooles está comprendida entre 0,045 y 0,25% o también entre 0,09% y 0,125% en peso de la composición.

La formulación cosmética puede comprender eventualmente unos componentes que favorecen la penetración de las N-alquilamidas. Unos ejemplos de promotores de penetración comprenden la urea, el polioxietileno (por ejemplo Brij-30 y lauteth-4), 3-hidroxi-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecatrieno, ácidos cis-grasos (por ejemplo, el ácido oleico, el ácido palmítico), la acetona, el laurocapramo, el dimetilsulfóxido, la 2-pirrolidona, el alcohol oleico, el glicerol-3-estearato, el propan-2-ol, el éster del ácido mirístico de isopropilo, el colesterol, el nerolidol, los bisabololes y el propilenglicol, así como sus derivados.

En otro aspecto de la invención, el activador de penetración de la composición es el nerolidol.

La cantidad de activador de penetración está comprendida entre 1 y 50% en peso de la composición cosmética; preferentemente, cuando el activador de penetración es el nerolidol, la cantidad está comprendida entre 0,05 y 1% y de manera preferida del 1% en peso de la composición.

Las N-alquilamidas según la invención están o bien integradas directamente en la composición cosmética, o bien introducidas en la composición cosmética en forma de un perfume, comprendiendo dicho perfume la o las N-alquilamidas y eventualmente el activador de penetración. En el caso en el que las N-alquilamidas son introducidas en forma de un perfume, el perfume representa por ejemplo de 0,5 a 5% en peso de la composición cosmética, preferentemente el 1%.

Según otro aspecto, la invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la transpiración que consiste en aplicar, por vía local, una cantidad eficaz de una composición a base de por lo menos una N-alquilamida, según la reivindicación 7. En una forma de realización particular, la composición aplicada comprende por lo menos dos N-alquilamidas, según la reivindicación 8. Se divulga también una composición cosmética que comprende, a título de principio activo, por lo menos espilantol puro o en forma de un extracto oleorresínico de Jambu (*Acmella oleacerae*) y unos sanshooles en forma de extracto CO₂ supercrítico de pimienta de Sichuan (*Zanthoxylum piperitum*). Esta composición puede comprender también un compuesto que favorece la penetración de los principios activos. En una forma de realización particular de la invención, el agente de penetración es el nerolidol.

En otra forma de realización, la composición cosmética comprende entre 0,05% y 10%, ventajosamente entre 0,05 y 5%, y más preferentemente aún entre 0,05 y 1% y en particular 0,08 o 0,16% de espilantol en peso de la composición, y/o entre 0,03 y 25%, ventajosamente entre 0,04 y 5%, y en particular entre 0,045 y 0,25 o entre 0,09% y 0,125% de sanshooles en peso de la composición y opcionalmente 0,05 y 1%, y preferentemente 1% en peso de la composición de nerolidol.

Las composiciones cosméticas pueden ser formuladas bajo cualquier forma galénica apropiada para su administración. Las composiciones según la presente invención pueden así ser formuladas en forma de crema, gel, loción, leche, emulsión aceite en agua o agua en aceite, perfume, solución, ungüento, pulverizador, aceite corporal, o barra.

5 Las composiciones cosméticas pueden adoptar la forma de una crema o de un gel en los que por lo menos una N-alquilamida, preferentemente dos N-alquilamidas, se mezcla con los excipientes utilizados habitualmente en el campo cosmético.

10 Las composiciones cosméticas pueden adoptar la forma de geles en los excipientes apropiados tales como los ésteres de celulosa o de otros agentes gelificantes, tales como Carbopol, Sepinov (poliacrilato), la goma guar, etc.

15 Las composiciones cosméticas pueden adoptar también la forma de una loción o de una solución en las que por lo menos una N-alquilamida está en forma encapsulada. Las microesferas pueden estar constituidas por ejemplo por cuerpos grasos, por agar y por agua. Las N-alquilamidas según la presente invención pueden ser incorporadas en unos vectores de tipo liposomas, glicoesferas, ciclodextrinas, en quilomicrones, macro-, micro-, nanopartículas, así como las macro- micro- y nanocápsulas y también ser absorbidas sobre unos polímeros orgánicos polvorosos, los talcos, bentonitas y otros soportes minerales.

20 Estas emulsiones tienen una buena estabilidad y pueden ser conservadas durante el tiempo necesario para la utilización a unas temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C sin que haya sedimentación de los constituyentes o separación de las fases.

25 Las composiciones cosméticas también pueden contener unos aditivos o unos adyuvantes habituales en cosmetología, como por ejemplo unos agentes antimicrobianos o unos perfumes, pero también unos lípidos de extracción o de síntesis, unos polímeros gelificantes y viscosantes, unos tensioactivos, unos emulsionantes, unos principios activos hidro- o liposolubles, unos extractos de plantas, unos extractos tisulares, unos extractos marinos, unos activos de síntesis.

30 Las composiciones cosméticas pueden comprender también otros principios activos complementarios seleccionados por su acción. Cuando las composiciones contienen unos principios activos complementarios, estos están presentes generalmente en la composición a una concentración suficientemente elevada para que puedan ejercer su actividad.

35 Las composiciones cosméticas se utilizan preferentemente diariamente y se aplican una o varias veces por día.

Se ilustran los ejemplos siguientes.

Ejemplos

40 Ejemplo 1

El material utilizado es el siguiente:

45 - parches de algodón de 7.5 cm x 7.5 cm de tamaño.

Materias primas utilizadas en perfumería:

50 - oleoresina de Jambu (*Acmella oleaceae*) CAS nº 90131-24-1, que titula al 32% de espilantol,
- extracto CO2 de pimienta de Sichuan (*Zanthoxylum piperitum*) CAS nº 102242-62-6, que titula al 18% de hidroxi sanshool alfa y beta,
55 - 1% de nerolidol CAS nº 7212-44-4.

Se disponen bajo las axilas unos parches de algodón que permiten recuperar el sudor producido durante un esfuerzo reproducible.

La transpiración producida durante una hora de esfuerzo se mide después por pesaje.

60 Se mide la diferencia entre la axila tratada (derecha) y la axila no tratada (izquierda), así como la diferencia entre axila derecha tratada con un placebo y axila derecha tratada con la fórmula activa.

El esfuerzo se efectúa durante una hora a una temperatura de 20°C.

65 Se realizan los experimentos por triplicado.

Ejemplo 2 (no según la invención)

Aplicación sobre la axila derecha de 5 pulverizaciones (170 mg) de una solución de alcohol al 85% que comprende o bien 0.5% de Jambu que titula al 32% de espilantol (o 0,16% de espilantol puro) y 1% de nerolidol, o bien únicamente alcohol al 85% (control), y ninguna aplicación sobre la axila izquierda.

Después del esfuerzo, a t+1h, se mide el peso de sudor recogido sobre los parches derechos:

Media de control (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir, sobre la que se ha pulverizado únicamente alcohol*): 3.62 g ± 0.3 g.

Media de pruebas (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir, sobre la que se ha pulverizado la solución de alcohol y de oleoresina de Jambu**): 2.68 g ± 0.6 g.

Peso de sudor recogido sobre los parches izquierdos:

Media de control (véase *): 1,73 g.

Media de pruebas (véase **): 2,41 g ± 0,3 g.

Diferencial axila tratada (axila derecha)/axila no tratada (axila izquierda):

Media de control: 109%

Media de las pruebas: 13,65%

Diferencial axila tratada con producto activo (véase **)/axila tratada con placebo (véase *):

Media de las pruebas: -25,7%

Ejemplo 3

Aplicación o bien de 5 pulverizaciones (170 mg) de una solución de alcohol al 85% que comprende 0.5% de extracto CO2 supercrítico de pimienta de Sichuan que titula al 18% de sanshooles y 1% de nerolidol únicamente sobre la axila derecha, o bien únicamente alcohol al 85% (control), y ninguna aplicación sobre la axila izquierda.

Después del esfuerzo, a t+1h, se mide el peso de sudor recogido sobre los parches derechos:

Media de control (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir sobre la que se ha pulverizado únicamente alcohol*): 2.84 g ± 0.3 g.

Media de las pruebas (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir sobre la que se ha pulverizado la solución de alcohol, y de extracto de pimienta de Sichuan**): 2.25 g ± 0 g.

Peso de sudor recogido sobre los parches izquierdos:

Media de control: 2,3 g ± 0.2 g

Media de pruebas: 2,31 g ± 0 g

Diferencial axila tratada/axila no tratada:

Media de control: 23,5%

Media de pruebas: -2,65%

Diferencial axila tratada con producto activo/axila tratada con placebo

Media de ensayos: -20,75%

Ejemplo 4

Aplicación o bien de 5 pulverizaciones (170 mg) de una solución de alcohol al 85% que comprende la mezcla siguiente sobre la axila derecha.

- 0.25% de Jambu (*Acmella oleaceae*) oleoresínico CAS nº 90131-24-1, que titula al 32% de espilantol (o 0.08% de espilantol puro CAS nº 25394-57-4 (fabricación Robertet)), y

- 0.25% de extracto de CO2 de pimienta de Sichuan (*Zanthoxylum piperitum*) CAS nº 102242-62-6, que titula

al 18% de hidroxí sanshool alfa y beta, y

- 1% de nerolidol CAS nº 7212-44-4,

5 o bien únicamente alcohol al 85% (control), y ninguna aplicación sobre la axila izquierda.

Después del esfuerzo, a t+1h, se mide el peso de sudor recogido sobre los parches derechos:

10 Media de control (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir sobre la que se ha pulverizado únicamente alcohol*): 3.79 g $\pm$ 0.3 g.

Media de las pruebas (media de los resultados obtenidos para la axila derecha, es decir sobre la que se ha pulverizado la solución de alcohol, de oleorresínico de Jambu y de extracto de pimienta de Sichuan**): 2.37 g $\pm$ 0.6 g.

15 Peso de sudor recogido sobre los parches izquierdos:

Media de control*: 3.54 g $\pm$ 0.4 g

Media de las pruebas**: 2.56 g $\pm$ 0.5 g

20 Diferencial axial tratada/axila no tratada:

Control: 6%

Procedimiento de las pruebas: -7,95%

25 Diferencial axila tratada con producto activo/axila tratada con placebo

Media de las pruebas: -32,9%.

30 **Ejemplo 5**

Composición aerosol según la invención que comprende:

- Oleorresina de Jambu (*Acmella oleaceae*) CAS nº 90131-24-1, que titula al 30% de espilantol: 0,3%
- Extracto de CO2 de pimienta de Sichuan (*Zanthoxylum piperitum*) CAS nº 102242-62-6, que titula al 16% de hidroxí sanshool alfa y beta: 0,3%
- Nerolidol CAS nº 7212-44-4: 1%,
- Carbonato de dicarililo: 2,6%
- Ciclometicona: 25.8%
- AEROGAS 2.5 (PROPANO-BUTANO-2,5 BAR): 70%

Metodología

50 Se ha utilizado la solución aerosol según la invención sobre 14 voluntarios adultos de 18 a 65 años, que tienen todo tipo de piel a nivel de las axilas, y que tienen tendencia a sudar fácilmente.

Después de un periodo de 10 días, que comprende la parada de la aplicación de cualquier antitranspirante (wash-out) y utilización exclusiva de un desodorante sin sales de aluminio.

- Día 1: aplicación en el Centro - 5 pulverizaciones sobre la axila a tratar según un plan de aleatorización, ninguna aplicación sobre la otra axila.
- Día 2 y día 3: aplicaciones a domicilio - 5 pulverizaciones sobre la axila a tratar cada día según un plan de aleatorización,
- Día 4: aplicación en el Centro - 5 pulverizaciones sobre la axila a tratar según un plan de aleatorización.

Criterios de evaluación:

- Evaluación por método gravimétrico de la eficacia antitranspirante 24h después de la última aplicación, al final de un periodo de sudación en sala calentada durante 40 minutos precedido de un periodo de

aclimatación de 20 minutos en las mismas condiciones (recogida de sudor durante el periodo de estimulación térmica y registro del pesaje del tampón después del final del periodo de estimulación térmica).

- 5 - Examen cutáneo de las axilas: la eventual presencia de rojeces, sequedad cutánea, pequeños granos, sensaciones de tirantezas, sensaciones de picores, picazones, ha sido anotada por el investigador o por el asistente clínico bajo la responsabilidad del investigador.

Resultados del ensayo

- 10 Número de voluntarios: 14 voluntarios incluidos; 12 analizados (2 salidas del ensayo).

Evaluación por método gravimétrico de la eficacia antitranspirante - Axilas tratadas y control al cabo de las 24 horas después la última aplicación (n = 12)

	Peso de sudor recogido (en g) T24H		
	Axila tratada	Axila control	
Media	0,616	0,725	Voluntarios que responden (disminución $\geq$ 20% sobre la axila tratada)
Desviación estándar	0,593	0,610	
Mediana	0,430	0,465	
Mínimo	0,216	0,212	
Máximo	2,362	2,225	
% de variación sobre la media	-15,0%		6/12 (50,0%)

- 15 Conclusión: En las condiciones experimentales elegidas, el producto SPRAY ANTI-PERSPIRANT según la invención, ha presentado una eficacia antitranspirante 24 horas después del final de una serie de aplicaciones diarias durante 4 días consecutivos a nivel de las axilas; siendo el criterio de eficacia considerado el siguiente: obtener una disminución de por lo menos 20% de la cantidad de sudor recogida sobre la axila tratada con respecto a la axila control en por lo menos 50% de los voluntarios.
- 20

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética de por lo menos una N-alquilamida como antitranspirante, caracterizada por que dicha N-alquilamida es un sanshool.
2. Utilización cosmética de por lo menos dos N-alquilamidas diferentes como antitranspirante, caracterizada por que dichas dos N-alquilamidas son un sanshool y el espilantol.
3. Utilización cosmética según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el sanshool se selecciona de entre: el hidroxisanshool, el α -sanshool, el α -hidroxisanshool, el β -hidroxisanshool, el δ -sanshool, el γ -hidroxisanshool, el γ -hidroxiisosanshool, el γ -dehidrosanshool y el γ -sanshool.
4. Utilización cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la fuente de espilantol es un extracto oleorresínico de *Acmella oleacerae* o espilantol puro, y por que la fuente de sanshool es un extracto CO₂ supercrítico de *Zanthoxylum piperitum*.
5. Utilización cosmética según una de las reivindicaciones anteriores, de por lo menos una N-alquilamida en combinación con un activador de penetración, el cual es preferentemente el nerolidol, en una composición cosmética.
6. Utilización cosmética según una de las reivindicaciones anteriores, de por lo menos una N-alquilamida, en una composición cosmética, caracterizada por que la composición cosmética está en forma líquida, sólida, por ejemplo una crema, o en forma de un gel.
7. Procedimiento cosmético para reducir la transpiración, que consiste en aplicar, por vía local, una cantidad eficaz de una composición cosmética que comprende por lo menos una N-alquilamida como agente activo, caracterizado por que dicha N-alquilamida es un sanshool.
8. Procedimiento cosmético según la reivindicación 7, caracterizado por que se aplica una composición cosmética que comprende por lo menos dos N-alquilamidas, siendo dichas dos N-alquilamidas un sanshool y el espilantol.