



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 322 198**

(51) Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06754908 .9**

(96) Fecha de presentación : **27.04.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1874410**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

(54) Título: **Composición cosmética despigmentante o aclarante que comprende por lo menos una oxazolina a título de principio activo.**

(30) Prioridad: **27.04.2005 FR 05 04227**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2009

(73) Titular/es: **Laboratoires Expanscience
10, avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, FR**

(72) Inventor/es: **Piccardi, Nathalie y
Msika, Philippe**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 despigmentante o aclarante que comprende por lo menos una oxazolina a título de principio activo.

La presente invención se refiere al uso de una composición cosmética con acción despigmentante o aclarante de la piel, que comprende, a título de principio activo, por lo menos una oxazolina.

El color de la piel se debe a varias sustancias: la hemoglobina de los vasos, los carotenoides de la dermis y, sobre todo, la melanina de la epidermis. Esta melanina se produce por los melanocitos de la capa basal, bajo la acción de la tirosinasa, del cobre y del oxígeno.

La melanina de la piel está constituida por una asociación compleja de eumelanina y de feomelanina.

Sus biosíntesis son comunes hasta la dopaquinona (doble oxidación de la tirosina por la tirosinasa, enzima cuproproteica). Su camino diverge después.

La eumelanina marrón es un polímero de indol-5-6-quinona mientras que la feomelanina responsable del color pelirrojo es un compuesto que contiene cerca de 10% de azufre y de estructura polimérica de la cisteinildopa.

Otras enzimas diferentes de la tirosina participan en la génesis y en el control de las melaninas: la dopacroma óxido-reductasa, la α -glutamyl transpepsidasa, el sistema glutatión (reductasa-peroxidasa), la dopacroma tautomerasa.

Bajo el efecto de estímulos exógenos o endógenos pueden aparecer unas modificaciones del color de la piel: son las discromías (hipercromía e hipocromía).

Estas modificaciones pueden asentarse en la epidermis o en la dermis y ser debidas a una variación de la cantidad de melanina o del número de melanocitos.

Las hipercromías son unas acumulaciones de pigmentos melánicos, de carotenoides o de pigmentos exógenos.

Entre las hipercromías, se pueden citar el melasma, que se define como una hiper melanosa adquirida de la cara que se puede observar en los dos sexos y en todas las razas. El melasma aparece más frecuentemente en las mujeres que usan una contracepción oral o durante el embarazo (máscara de embarazo, cloasma).

La máscara de embarazo, o cloasma, aparece en las mujeres que tienen un porcentaje de hormonas femeninas importante y cuya piel está expuesta al Sol. Afecta así principalmente a las mujeres embarazadas o a las mujeres que toman una píldora contraceptiva. Adopta la forma de placas pigmentadas de color marrón, frecuentemente simétricas, de forma más o menos regular.

El envejecimiento cutáneo se caracteriza asimismo por la aparición de manchas pigmentarias. Se habla entonces de lentigo solar para las zonas más frecuentemente foto-expuestas (cara, manos, escote), y de lentigo senil, manchas pigmentarias bastante anchas, que aparecen en el sujeto de cierta edad a nivel de las manos, de la cara y de los brazos.

Los agentes despigmentantes o aclarantes de la piel son unos compuestos químicos capaces de actuar a escala tisular, celular o subcelular. Actúan sobre la formación, el transporte, el color de la melanina en sí o sobre la viabilidad del melanocito (melanocitotoxicidad).

Por otro lado, es necesario poner en evidencia y suprimir el factor que induce la hiperpigmentación antes de tratarla (UV, perfume, estroprogestativo) y aconsejar una protección solar de tipo protección máxima a lo largo del seguimiento médico.

Por último, es posible eliminar las capas superficiales de los corneocitos que contienen melanina, y realizar así una despigmentación física de superficie, tratamiento que favorece por otro lado la penetración de los agentes despigmentantes.

Los motivos que empujan a decolorar la piel pueden ser diversos. El aclarado franco de la piel se busca en el África Negra con unas soluciones tradicionales o químicas que presentan unos efectos secundarios nefastos importantes sobre el aspecto y la estructura de la piel. La palidez o el blanco de la cara asiática se obtiene con unas moléculas que actúan con la menor toxicidad posible (la arbutina, el ácido kójico, el ácido ascórbico).

El tratamiento de las manchas de hiperpigmentación de los sujetos blancos recurre a unas moléculas diversas de las cuales la principal, la hidroquinona, constituye el objeto de una vigilancia incrementada y cuya dosis máxima en cosmética es de 2%.

Existe por lo tanto una necesidad para unas composiciones que presentan una actividad despigmentante o que aclaran la piel y que sean bien toleradas por la piel.

Por eso, la presente invención tiene por objeto el uso de una composición dermatológica y/o cosmética, caracterizada porque contiene por lo menos una oxazolina, a título de principio activo despigmentante o aclarante de la piel.

5 En la solicitud de patente francesa FR 2 834 216, los inventores describen el uso de oxazolinas, que permiten la inhibición de la migración de las células de Langerhans. Esta solicitud describe así un medicamento que comprende por lo menos una oxazolina como principio activo, destinado al tratamiento o a la prevención de las reacciones alérgicas y/o inflamatorias y/o irritantes de la piel y/o de las mucosas.

10 En la solicitud de patente francesa FR 2 856 294, los inventores describen el uso de oxazolinas para inhibir la lipogénesis en unos adipocitos humanos. Esta solicitud describe así el uso de una composición que comprende por lo menos una oxazolina, a título de principio activo, como composición adelgazante, y/o para prevenir y/o tratar la celulitis.

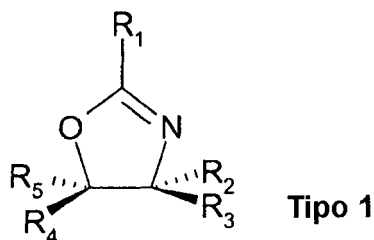
15 La solicitud de patente US nº 4.876.249 describe unas composiciones que comprenden unas oxazolinas, en las que las oxazolinas son unos promotores de penetración de agentes activos fisiológicos a través de la capa *stratum corneum* de la piel.

20 De manera sorprendente, los inventores han demostrado ahora que las oxazolinas presentan asimismo una acción despigmentante. Los inventores han puesto a punto así una composición cosmética y/o dermatológica despigmentante y/o con una acción que aclara la piel que comprende por lo menos una oxazolina, a título de principio activo despigmentante.

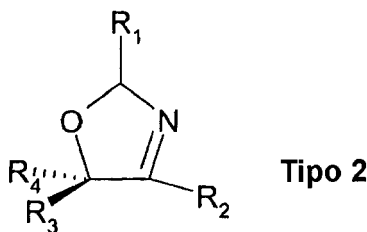
25 Por lo tanto, la invención tiene por objeto el uso de por lo menos una oxazolina, a título de principio activo despigmentante, en una composición despigmentante. La composición despigmentante está destinada ventajosamente a reducir y/o a suprimir y/o a prevenir las manchas de pigmentación o a aclarar la piel pigmentada de manera natural.

Las oxazolinas según la presente invención responden ventajosamente a las fórmulas generales siguientes:

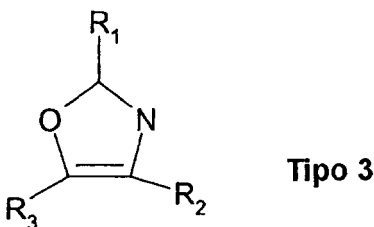
30



40



45



50

55

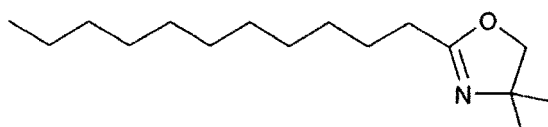
60 en las que R₁ representa un grupo alquilo en C₁-C₄₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆); R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH), alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆) y alcoxi en C₁-C₆ carbonilos (COOC₁-C₆). Mediante la expresión "alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆)", se entiende en el sentido de la presente invención, un radical alcoxi cuyo grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

65

R₁ representa ventajosamente un grupo alquilo en C₈-C₃₀, todavía más ventajosamente en C₈-C₂₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o más insaturaciones etilénicas así como uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆).

R₂, R₃, R₄ y R₅ representan ventajosamente, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo en C₁-C₁₀, todavía más ventajosamente en C₁-C₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o más insaturaciones etilénicas así como uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH), alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆) y alcoxi en C₁-C₆ carbonilos (COOC₁-C₆).

Según un modo ventajoso de la presente invención, dicha oxazolina es una oxazolina de tipo 1 seleccionada de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, por la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, por la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, por la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolina. Ventajosamente, dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, denominada OX100, de fórmula:



Se conocen numerosas vías de síntesis para preparar las oxazolinas según la invención. Así, éstas se pueden preparar mediante síntesis química haciendo reaccionar un ácido graso (o un éster metílico) y un amino-alcohol, lo más frecuentemente en presencia de un agente azeotrópico con el fin de favorecer la eliminación del agua formada (y del metanol formado). Otra vía de síntesis posible consiste en condensar una haloamida en presencia de una base fuerte o de carbonato de sodio (R. M. Lusskin, J. Amer. Chem. Soc., 72, (1950), 5577). Las oxazolinas se pueden sintetizar asimismo mediante la reacción de los epóxidos sobre los nitrilos, mediante la reacción del cloruro de tionilo sobre las hidroxiamidas o también, mediante la acción de un ácido sobre una aziridinilfosfina.

La concentración en oxazolina en la composición cosmética y/o dermatológica según la invención está comprendida ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10% en peso, más ventajosamente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5% en peso, todavía más ventajosamente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 3% en peso, con relación al peso total de la composición.

La composición usada según la invención puede contener otros agentes activos con acción despigmentante, que provocan un efecto complementario o sinérgico. Las oxazolinas se pueden asociar con unos agentes despigmentantes conocidos por el experto en la materia, tales como la hidroquinona y sus derivados, la arbutina, el ácido retinoico, el retinol, el retinaldehído, el ácido kójico, el ácido azelaico, la vitamina B3 o PP, los derivados del resorcinol, el resveratrol, unos extractos de regaliz o de moral blanco, el ácido alfalipoico, el ácido linoleico, unos agentes quelantes de cationes tales como el EDTA (ácido etilen-diamina-tetra-acético), y los extractos de soja.

Las oxazolinas se pueden asociar asimismo a unos agentes anti-oxidantes, que provocan un efecto complementario o sinérgico. Como ejemplo de agentes anti-oxidantes, se pueden citar en particular la vitamina C, la vitamina E, los polifenoles (en particular los extraídos del té verde o de uva o de pino), y los derivados azufrados.

Las oxazolinas se pueden asociar asimismo a unos agentes despigmentantes tales como el Sepiwhite® (N-undecilenoil-L-fenilalanina) comercializado por la compañía Seppic, que provocan un efecto complementario o sinérgico.

Según otro aspecto de la invención, las composiciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención contienen asimismo, eventualmente con un efecto de sinergia, por lo menos un filtro o una pantalla solar UVB y UVA, tales como las pantallas o filtros orgánicos y/o minerales conocidos por el experto en la materia, que adaptará su elección y sus concentraciones en función del grado de protección buscado.

Por último, las composiciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención pueden contener asimismo unos agentes exfoliantes tales como los alfa-hidroxiácidos y salicílicos y los derivados en forma de éster, por ejemplo.

Por último, las composiciones cosméticas y/o dermatológicas según la invención pueden contener asimismo unos agentes antiinflamatorios o calmantes, unos agentes desensibilizantes cutáneos tales como unos AINS (Antiinflamatorios no esteroides), unos dermocorticoides, unos agonistas PPAR (peroxysme proliferator activated receptor: receptor activado por los proliferadores de peroxisomas), unos derivados de regaliz, de bisabobol, de isoflavonas (de soja por ejemplo) glucosiladas o no, de la palmitoiletanolamida, de los insaponificables a base de fitoesteres y de vitaminas E, de los anti-COX y/o LOX (inhibidor de ciclo-oxigenasa y/o de lipoxidasa), de aguas termales, marinas o reconstituidas a partir de oligoelementos exógenos.

Según una variante ventajosa de la invención, la composición comprende como principio activo despigmentante una oxazolina con otro agente activo despigmentante tal como el Sepiwhite®. La composición comprende ventajosamente además una mezcla de vitaminas (vitamina C y E) que confiere una acción anti-radicalaria y permite inhibir el monóxido de nitrógeno (NO).

En efecto, el NO está implicado en la regulación de la pigmentación.

La composición dermatológica y/o cosmética según la invención comprende un soporte dermatológica y/o cos-
méticamente aceptable, es decir, un soporte compatible con la piel. Puede presentarse en cualquier forma galénica
usada normalmente para una aplicación tópica, en particular en forma de una disolución acuosa, hidroalcohólica u
oleosa, de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple, de un gel acuoso u oleoso, de un producto
anhidro líquido, pastoso o sólido, de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas (nanoes-
feras, nanocápsulas, vesículas lipídicas), de un dispositivo transdérmico o en cualquier otra forma para aplicación
tópica.

Esta composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada,
de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma o de un gel. Eventualmente, se puede aplicar
sobre la piel en forma de aerosol. Puede presentarse asimismo en forma sólida, y por ejemplo en forma de una barra.
También se puede aplicar mediante un parche.

La composición según la invención puede contener asimismo los adyuvantes habituales en el campo de la cos-
mética, tales como los estabilizantes, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, los agentes
quelantes, los absorbentes de olores, unos filtros químicos o minerales, unos pigmentos minerales, los tensioactivos,
los polímeros, los aceites de silicona y las materias colorantes.

La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para reducir y/o suprimir las
manchas de pigmentación, caracterizado porque se aplica por vía tópica una composición que comprende por lo menos
una oxazolina. Este procedimiento de tratamiento cosmético permite uniformizar el color de la piel. La composición
es ventajosamente tal como se ha definido anteriormente.

Las manchas de pigmentación pueden ser sin limitación unas manchas de envejecimiento, unas manchas inducidas
por UV o unas manchas de fototoxicidad (perfume, medicamento, tóxico exógeno, quemadura) o unos cloasmas.

La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para aclarar la piel, caracteri-
zado porque se aplica por vía tópica una composición que comprende por lo menos una oxazolina. La composición es
ventajosamente tal como se ha definido anteriormente.

Las propiedades despigmentantes de las oxazolinas pueden, según otro aspecto de la invención, conducir al uso de
por lo menos una oxazolina como principio activo para la preparación de un medicamento activo como despigmentan-
te.

La oxazolina usada para la preparación del medicamento es ventajosamente tal como se ha definido anteriormente.
Se puede usar en asociación, eventualmente con un efecto de sinergia, con por lo menos otro agente despigmentante tal
como se ha definido anteriormente y/o por lo menos un filtro solar orgánico o mineral y/o un agente antiinflamatorio.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composicio-
nes según la invención pueden ser determinados según los criterios tomados en cuenta generalmente en el esta-
blecimiento de un tratamiento cosmético y/o dermatológico, adaptado a un paciente, como por ejemplo el tipo de
piel.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

ES 2 322 198 T3

Ejemplo 1

Crema de cuidado despigmentante n° 1

5	INGREDIENTES	% p/p
	Agua	C.S.P. 100
	Di-alquil C ₁₂₋₁₃ -malato	10,000
10	Polideceno hidrogenado	5,000
	Almidón de Oryza Sativa	4,000
	Alcohol cetearilo	3,200
	Glicerina	3,000
15	Coco-glicéridos hidrogenados	3,000
	Estearato de sorbitán	3,000
	Undecilenoil-fenilalanina	2,000
20	Glucósido ascorbilo	2,000
	Trometamina	1,340
	Ceresina	1,000
	Glucósido cetearilo	0,800
25	Perfume	0,500
	Goma xantana	0,400
	Cetil-fosfato de potasio	0,400
30	Goma sclerotium	0,300
	Hidroximetilglicinato de sodio	0,200
	Oxazolina o OX 100	0,100
35	Tocoferol	0,100

Ejemplo 2

Crema de cuidado despigmentante n° 2

40	INGREDIENTES	% p/p
	Agua	C.S.P. 100
	Di-alquil C ₁₂₋₁₃ -malato	10,000
45	Polideceno hidrogenado	5,000
	Almidón de Oryza Sativa	4,000
	Alcohol cetearilo	3,200
50	Glicerina	3,000
	Coco-glicéridos hidrogenados	3,000
	Estearato de sorbitán	3,000
	Trometamina	1,340
55	Ceresina	1,000
	Glucósido cetearilo	0,800
	Perfume	0,500
60	Goma xantana	0,400
	Cetil-fosfato de potasio	0,400
	Goma sclerotium	0,300
65	Hidroximetilglicinato de sodio	0,200
	Oxazolina o OX 100	0,200

ES 2 322 198 T3

Ejemplo 3

Pulverizador despigmentante SPF (Sunscreen Protection Factor: Factor de protección solar) 30

INGREDIENTES	% p/p
Agua	C.S.P. 100
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	15 a 30
Dióxido de titanio	1 a 10
Ciclometicona	1 a 10
Óxido de zinc	1 a 10
Bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol de metileno	1 a 5
Benzoato de alquilo (C ₁₂ -C ₁₅)	1 a 10
4,5,7-Trihidroxiisoflavona	0,01 a 10
Glicerina	1 a 10
Éter de dicaprililo	1 a 10
Ciclopentasiloxano	1 a 10
Etilhexil-dimeticon-etoxi-glucósido	1 a 10
Diocanoato de propilenglicol	1 a 10
Cloruro de sodio	1 a 5
Copolímero PEG-45/Dodeciliglicol	1 a 5
PEG-30 Dipolihiidroxiestearato	1 a 5
Aceite de insaponificable de soja	1 a 5
Palmitato de dextrina	1 a 5
Oxazolina o OX 100	0,01 a 3
Extracto de <i>aloé barbadensis</i>	0,2
Conservantes	C.S.P.
Gluconato de zinc	0,08

Ejemplo 4

Crema despigmentante SPF 50

INGREDIENTES	% en peso
Agua	C.S.P. 100
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	15 a 30
Dióxido de titanio	1 a 10
Ciclometicona	1 a 10
Óxido de zinc	1 a 10
Benzoato de alquilo (C ₁₂ -C ₁₅)	1 a 10
Undecilenoil-fenilalanina	0,5 a 2
Oxazolina o OX 100	0,01 a 10
4,5,7-Trihidroxiisoflavona	0,01 a 10
Glicerina	1 a 10
Éter de dicaprililo	1 a 10
Ciclopentasiloxano	1 a 10
Etilhexil-dimeticon-etoxi-glucósido	1 a 10

ES 2 322 198 T3

Ejemplo 4

(Continuación)

INGREDIENTES	% en peso
Diocetanoato de propilenglicol	1 a 10
Cloruro de sodio	1 a 5
Copolímero PEG-45/Dodecilglicol	1 a 5
PEG-30 Dipolihidroxistearato	1 a 5
Aceite de insaponificable de soja	1 a 5
Palmitato de dextrina	1 a 5
Conservantes	C.S.P.
Extracto de <i>aloé barbadensis</i>	0,2
Gluconato de zinc	0,08

Ejemplo 5

Crema despigmentante n° 3

INGREDIENTES	% p/p
Agua	C.S.P. 100
Di-alkil C ₁₂₋₁₃ -malato	10,000
Polideceno hidrogenado	5,000
Almidón de Oryza Sativa	4,000
Alcohol cetearilo	3,200
Glicerina	3,000
Coco-glicéridos hidrogenados	3,000
Estearato de sorbitán	3,000
Glucósido ascorbilo	2,000
Trometamina	1,340
Ceresina	1,000
Glucósido cetearilo	0,800
Perfume	0,500
Goma xantana	0,400
Cetil-fosfato de potasio	0,400
Bisabolol	0,300
Goma sclerotium	0,300
Hidroximetilglicinato de sodio	0,200
Oxazolina o OX 100	0,100
Tocoferol	0,100

Ejemplo 6

*Evaluación del efecto despigmentante de OX100*5 *Voluntarios*

El análisis se realizó sobre un panel de 21 voluntarios adultos de sexo femenino, cuyas características se presentan en la tabla 1 siguiente.

TABLA 1

Características del panel de voluntarios

Edad	Naturaleza de la piel de la cara	Piel "sensible"	"Atópicas"
51 a 68 años (media: 60 años)	Seca: 57% Mixta seca: 33% Mixta grasa: 10%	24%	19%

Entre estos voluntarios, 14% eran de origen norteafricano y 86% de tipo mediterráneo, de los cuales 76% de fototipo IV y 10% de fototipo V. Todos estos voluntarios presentaban unas manchas de pigmentación de tipo lentigo, a nivel de las manos, y la mayoría asimismo a nivel de la cara.

30 *Resultados y discusión*

* *MEDICIONES COLORIMÉTRICAS (Chromamètre™)*: Se ha verificado la homogeneidad de las varianzas y la normalidad de las distribuciones en todos los casos.

⇒ A nivel de la zona sin mancha

Las mediciones se realizan a nivel de las manos, en una zona sin ninguna mancha de pigmentación. Los resultados corresponden a las medias y desviaciones con relación a la media - S.E.M. Éstos se indican en las tablas 2 y 3 siguientes.

*Variabilidad de claridad - L**

TABLA 2

Variable de claridad, antes y después del tratamiento, mano tratada contra mano de control (zona sin ninguna mancha)

MANOS	CONTROL	TRATADA	Efecto producido (Ensayo "t" de Student)
T0	58,5 ± 0,6	58,4 ± 0,7	0,810
T6 semanas	57,9 ± 0,6	59,2 ± 0,7	0,006
Efecto tiempo (Ensayo "t" de Student)	0,173	0,080	0,017

ES 2 322 198 T3

Ángulo tipológico individual - I.T.A.

TABLA 3

Ángulo tipológico individual, antes y después del tratamiento, mano tratada contra mano de control (zona sin ninguna mancha)

MANOS	CONTROL	TRATADA	Efecto producido (Ensayo "t" de Student)
T0	39,0 ± 2,3	38,5 ± 2,4	0,818
T6 semanas	39,5 ± 2,8	44,1 ± 2,4	0,006
Efecto tiempo (Ensayo "t" de Student)	0,760	0,000	0,008

Los resultados de los efectos de tiempo y producido que tienen un valor inferior a 0,05 son estadísticamente significativos. El resultado que corresponde al mismo tiempo al efecto de tiempo y al efecto producido proporciona el valor de la probabilidad sobre las diferencias Δ (T6 semanas - T0) mediante el ensayo "t" de Student en serie emparejadas (ensayo de significado bilateral, significatividad: $p < 0,05$).

Se observa un aumento estadísticamente significativo de la coordenada de cromaticidad L^* , +2% ($p = 0,017$) así como del ángulo I.T.A., +13% ($p = 0,008$) a nivel de la mano tratada, después de 6 semanas de aplicación, con relación a los valores iniciales y a los obtenidos sobre la mano de control.

⇒ A nivel de la zona con mancha (medición a nivel de una mancha de pigmentación previamente localizada)

Las mediciones se realizan a nivel de las manos, en una zona con mancha de pigmentación. Los resultados corresponden a las medias y desviaciones con relación a la media - S.E.M. Se indican en las tablas 4 y 5 siguientes.

Variable de claridad - L^*

TABLA 4

Variable de claridad, antes y después del tratamiento, mano tratada contra mano de control (zona con mancha)

MANOS	CONTROL	TRATADA	Efecto producido (Ensayo "t" de Student)
T0	52,3 ± 1,0	51,2 ± 1,1	0,218
T6 semanas	52,3 ± 0,9	52,4 ± 1,2	0,925
Efecto tiempo (Ensayo "t" de Student)	0,986	0,022	0,048

Los resultados de los efectos del tiempo y producido que tienen un valor inferior a 0,05 son estadísticamente significativos. El resultado que corresponde al mismo tiempo al efecto de tiempo y al efecto producido proporciona el valor de la probabilidad sobre las diferencias Δ (T6 semanas - T0) mediante el ensayo "t" de Student en serie emparejadas (ensayo de significado bilateral, significatividad: $p < 0,05$).

Ángulo tipológico individual - I.T.A.

TABLA 5

Ángulo tipológico individual, antes y después del tratamiento, mano tratada contra mano de control (zona con mancha)

MANOS	CONTROL	TRATADA	Efecto producido (Ensayo "t" de Student)
T0	10,4 ± 4,5	5,0 ± 4,5	0,150
T6 semanas	11,6 ± 4,1	11,0 ± 5,2	0,869
Efecto tiempo (Ensayo "t" de Student)	0,606	0,020	0,078

Los resultados de los efectos del tiempo y producido que tienen un valor inferior a 0,05 son estadísticamente significativos. El resultado que corresponde al mismo tiempo al efecto de tiempo y al efecto producido proporciona el valor de la probabilidad sobre las diferencias Δ (T6 semanas - T0) mediante el ensayo "t" de Student en serie emparejadas (ensayo de significado bilateral, significatividad: $p < 0,05$).

Se observa un aumento estadísticamente significativo de la coordenada de cromaticidad L^* , +2% ($p = 0,048$) a nivel de la mano tratada, después de 6 semanas de aplicación, con relación a los valores iniciales y a los obtenidos sobre la mano de control.

* *EVALUACIÓN CLÍNICA*

⇒ A nivel de las manos

Los resultados de la variación estadísticamente significativa, después de las 6 semanas de aplicación, de algunos de los criterios evaluados se indican en la tabla 6 siguiente:

TABLA 6

Variación, después del tratamiento, a nivel de las manos

	TRATADA
UNIFORMIDAD DE LA PIEL	+ 10% ($p = 0,0209$)
BRILLO DE LA PIEL	+ 16% ($p = 0,0002$)
INTENSIDAD DE LA MANCHA DE PIGMENTACIÓN	- 5% ($p = 0,0143$)

Los porcentajes corresponden a las variaciones con relación a las evaluaciones iniciales, y el valor de p corresponde a la probabilidad p con relación a las evaluaciones iniciales (ensayo de Wilcoxon, ensayo de significado bilateral, significatividad: $p < 0,05$). Para las mediciones de intensidad de la mancha de pigmentación, la intensidad de la mancha se localiza previamente.

⇒ A nivel de la cara

Los resultados de la variación estadísticamente significativa, después de las 6 semanas de aplicación, de algunos de los criterios evaluados se indican en la tabla 7 siguiente:

TABLA 7

Variación, después del tratamiento, a nivel de la cara

UNIFORMIDAD DE LA PIEL	+ 4% ($p = 0,0455$)
BRILLO DE LA PIEL	+ 22% ($p = 0,0001$)
INTENSIDAD DE LA MANCHA DE PIGMENTACIÓN	- 8% ($p = 0,0196$)

Los porcentajes corresponden a las variaciones con relación a las evaluaciones iniciales, y el valor de p corresponde a la probabilidad p con relación a las evaluaciones iniciales (ensayo de Wilcoxon, ensayo de significado bilateral, significatividad: $p < 0,05$). Para las mediciones de intensidad de la mancha de pigmentación, la intensidad de la mancha se localiza previamente.

** APRECIACIÓN GLOBAL DE LA ACEPTABILIDAD Y DE LA EFICACIA DEL PRODUCTO POR LOS VOLUNTARIOS*

El 57% de los voluntarios han considerado que el producto tiene una aceptabilidad que se puede calificar de buena a muy buena, y el 29% de los voluntarios han considerado que el producto tiene una aceptabilidad que se puede calificar de bastante buena.

El 38% de los voluntarios han considerado que el producto tiene una eficacia como cuidado despigmentante/aclarador de la piel que puede calificarse de bastante buena a buena.

** APRECIACIÓN DE LA ACEPTABILIDAD CUTÁNEA POR LOS VOLUNTARIOS*

El 95% de los voluntarios han declarado no haber notado ninguna manifestación cutánea y el 100% de los voluntarios han declarado no haber notado ninguna manifestación ocular.

Por consiguiente, OX100 es un principio activo despigmentante eficaz, bien aceptado dermatológicamente.

Ejemplo 7

Evaluación del efecto despigmentante de una composición según la invención

Se ha estudiado la eficacia cosmetológica despigmentante y la compatibilidad cutánea clínica de la fórmula cosmética según la invención en el ámbito de melasma de la cara.

Productos

Crema despigmentante: composición del ejemplo 1.

El producto se usa por la mañana y por la noche a nivel de las manchas marrones, después del aseo, sobre la piel seca. La piel de las personas ensayadas se protege de los rayos solares mediante la aplicación de una protección total SPF60.

Durante el estudio no se aplica ningún otro producto despigmentante sobre las zonas en cuestión (cosmético o medicamento de uso local).

I- Procedimientos de investigación

- auto-estimación por escalas analógicas visuales, de una duración de 60 días, bajo control dermatológico, y
- estudio biometrológico en abierto con mediciones del índice melánico mediante Mexameter, fotografías estándares y fotografías UV.

Estas evaluaciones y mediciones se han llevado a cabo antes de la utilización del producto, y a continuación al cabo de 60 días.

Este estudio muestra la eficacia cosmetológica despigmentante de la fórmula cosmética del ejemplo 1 con objetivo despigmentante, comparando la evolución de los diferentes componentes del melasma.

Esta fórmula ha sido usada en el ámbito de hiperpigmentaciones adquiridas de tipo de melasma con el fin de contribuir a mejorar el estado cutáneo, en particular en lo que se refiere al efecto sobre la reducción de la intensidad del color de las zonas hiperpigmentadas.

La buena aceptabilidad cosmetológica y la tolerancia alergológica de la fórmula han sido estudiadas paralelamente.

ES 2 322 198 T3

* Principales características del panel

Los voluntarios que entran en el estudio, un total de 20, todos de sexo femenino, tenían de 20 a 61 años de edad (edad media del panel 42,7 años), y han sido repartidos en grupos de edad por decena:

5			
	Carnación:	media	5 sujetos
		mate	14 sujetos
10		africana	1 sujeto
	Tipo de piel:	normal con tendencia a seca	5 sujetos
		deshidratada senescente	2 sujetos
		tendencia a seca	1 sujeto
15		grasa, mixta marcada	3 sujetos
		mixta marcada	8 sujetos
		grasa	1 sujeto
	Reactividad cutánea:	aumentada	3 sujetos
20		aumentada + eritrosis	1 sujeto
		normal	16 sujetos
	Fototipo:	IV	5 sujetos
		V	14 sujetos
25		africano	1 sujeto

En este estudio, únicamente se han considerado las lesiones hiperpigmentadas de la cara de tipo melasma y que tienen una duración de evolución superior a 6 meses e inferior a 10 años. El origen hormonal de las lesiones de melasma se encuentra de manera clara en 9 de los sujetos; es probable en 10 sujetos; para 1 sujeto es probable un origen inflamatorio.

* Estudio clínico

Al principio del tratamiento (D0), y a continuación el D60 (después de 60 días de tratamiento), se evalúa el estado clínico usando el resultado de MASI (Melasma Area and Severity Index = superficie del melasma e índice de gravedad), tal como se describe en Kimbrough-Green *et al.*, Arch Dermatol 1994; 130:727-733.

El cálculo usado ha sido el del MASI simplificado, es decir:

$$(m \text{ MASI}) = (D+H) \times A \quad (\text{ec. 1})$$

* Mediciones biometrológicas

➤ El índice melánico de la piel ha sido medido con la ayuda de un MEXAMETER, siendo el diámetro de la superficie de medición de 5 mm.

El índice melánico ha sido calculado según la ecuación siguiente:

$$IM = (500/\log 5) * (\log(\text{reflexión infrarroja/reflexión roja}) + \log 5) \quad (\text{ec. 2})$$

El índice melánico ha sido medido sobre las zonas de ensayo a la derecha y a la izquierda antes de cualquier uso de producto y al cabo de 60 días.

Zonas de medición: 2 zonas hiperpigmentadas y dos zonas sanas de cada lado, recibiendo las zonas hiperpigmentadas el producto, y una zona de piel sana en la periferia de cada zona hiperpigmentada.

➤ Fotografías estándares y UV

Se han efectuado unas fotografías estándares, perfil derecho y perfil izquierdo, en cada etapa de estudio.

Se han efectuado unas fotografías UV, perfil derecho y perfil izquierdo, en cada etapa de estudio y han sido objeto de un tratamiento informatizado de la repartición de los colores. Han servido para la localización precisa de las zonas hiperpigmentadas.

ES 2 322 198 T3

➤ Tolerancia

Se ha efectuado una evaluación de la tolerancia global el D60 según una escala de gravedad de 4 niveles.

➤ Evaluación global de la eficacia

El D60, se ha dado una opinión sobre la eficacia despigmentante del producto usado utilizando el siguiente baremo: nada satisfactorio, medianamente satisfactorio, satisfactorio, muy satisfactorio.

➤ Auto estimación

El D60, se ha realizado un cuestionario al sujeto en lo referente a las calidades cosméticas del producto ensayado. La apreciación subjetiva psico-sensorial de aceptabilidad cosmética en lo que se refiere al producto y sus condiciones de uso han sido efectuadas gracias a unas preguntas planteadas en un cuestionario administrado a cada voluntario el D60.

II) *Análisis de los resultados (60º día = T1)*

A) *Estudio clínico por cálculo MASI*

Se ha efectuado el seguimiento del estado cutáneo a partir del estado inicial constatado durante la entrada en el estudio, por el dermatólogo después de 60 días de uso del producto ensayado.

Inicialmente, la media de los cálculos MASI para el conjunto de los voluntarios analizado es de 20,8. Después de 60 días de uso, el resultado medio MASI es de 13,3.

Análisis estadístico MASI: se ha efectuado un ensayo de igualdad de Wilcoxon sobre unas muestras emparejadas para determinar si las medias observadas entre cada tiempo de estudio eran estadísticamente diferentes.

Se observa por lo tanto una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0006$), con disminución del resultado clínico MASI de 36,06% el 60º día de uso.

Se ha evaluado la reducción global de la hiperpigmentación, al cabo de 60 días, en función de los diferentes criterios clínicos, por el dermatólogo.

Al cabo de 60 días el dermatólogo juzga si la hiperpigmentación se ha reducido de manera “satisfactoria” o “muy satisfactoria” en el 42,1% de los casos.

B) *Evolución del índice melánico*

Para cada lado tratado se ha medido el índice a nivel de zonas simétricas o similares, que presentan una hiperpigmentación, para estudiar el efecto despigmentante de cada producto. Además, se ha medido el índice melánico sobre una zona de piel sana pigmentada normalmente con el fin de disponer de una referencia de base.

Los resultados de las mediciones efectuadas en cada tiempo de medición y sobre cada sujeto han constituido el objeto de una media por zona (zonas tratadas, zonas de piel sana).

A T0 los índices melánicos medidos sobre las zonas hiperpigmentadas y sobre la piel sana son diferentes en el plano estadístico ($p < 0,0001$), y la diferencia entre las 2 mediciones es de 20,29 (unidades arbitrarias).

Los resultados medios observados para la piel sana de control son los siguientes:

a T0 el valor medio del índice melánico es de	500,89
a T1 el valor medio del índice melánico es de	500,08

Comparando el valor del índice melánico en piel sana entre T0 y T1 no se observa ninguna diferencia significativa ($p = 0,6149$).

Los resultados medios observados para las zonas hiperpigmentadas tratadas son los siguientes:

a T0 el valor medio del índice melánico es de	521,18
a T1 el valor medio del índice melánico es de	513,92

ES 2 322 198 T3

Entre T0 y T1 se observa una diferencia significativa ($p = 0,0066$) entre el valor del índice melánico medido sobre las zonas hiperpigmentadas: la diferencia entre la medición a T0 y la medición a T1 es de 7,26 (unidades arbitrarias) y el valor del índice melánico ha disminuido 1,39%.

- 5 Por el contrario, a T1 subsiste una diferencia significativa ($p = 0,0003$) entre los índices melánicos medidos sobre las zonas hiperpigmentadas y sobre la piel sana. La diferencia entre las mediciones a T1 es de 13,84 (unidades arbitrarias), mientras que era de 20,29 a T0.

10 C) Tolerancia

El estudio de las señales funcionales a nivel de cada lado de la cara, sensaciones de tensión, de picor, de quemadura, no muestra ninguna variación significativa.

15 D) Auto-estimación de los voluntarios

Entre T0 y T1 (60 días), existe una diferencia estadísticamente significativa para las señales auto-estimadas siguientes (ensayo de Wilcoxon):

20	La intensidad del color de las manchas marrones que disminuye	28,1%
	La piel está más clara, con un aumento de	63,1%
25	El color de la piel tiene más luminosidad, con un aumento de	90,7%
	El color de la piel es más uniforme, con un aumento de	73,9%
30	El color de la piel es más transparente, con un aumento de	83,4%

Por consiguiente, una composición cosmética despigmentante según la invención, que comprende OX100 como principio activo despigmentante, es eficaz y bien aceptada dermatológicamente sobre las lesiones hiperpigmentadas de tipo melasma.

35 Ejemplo 8

Efectos del OX100 sobre la pigmentación cutánea

- 40 Se ha estudiado el efecto del OX100 sobre la producción de melanina mediante unos melanocitos humanos normales en co-cultivo (NHEM-NHEK; M/K) irradiados o no.

Principio y realización de los ensayos

45 *Principio*

Se incuban unos co-cultivos de melanocitos/queratinocitos (NHEM-NHEK; M/K) durante 240 horas, en ausencia o en presencia de OX100. La cantidad de melanina presente en las células al final de la incubación se mide mediante espectrofotometría.

50 *Protocolo*

1) Se inoculan los co-cultivos M/K en medio sin PMA (forbol miristato acetato) y se llevan al 60-80% de confluencia para el ensayo.

- 55 2) Se preparan tres series de cultivo idénticas con el fin de medir:

60 La citotoxicidad, mediante un ensayo con MTT (sal de tetrazolio) y una observación morfológica de las células.

La cantidad de melanina.

La cantidad de proteínas totales (con el fin de relacionar la cantidad de melanina con la cantidad de proteínas totales).

- 65 3) Las condiciones de tratamiento son las siguientes:

- OX100 con tres concentraciones: $2 \cdot 10^{-6}$, 10^{-5} , $2 \cdot 10^{-5}$ M.

ES 2 322 198 T3

- Ácido kójico (molécula de referencia despigmentante).
- IBMX (3-isobutil-1-metilxantina, molécula de referencia pro-pigmentante).

5 Cada condición de tratamiento se realiza por triplicado. Los co-cultivos se incuban durante 240 horas en presencia o en ausencia de los compuestos anteriores.

Se efectúa una irradiación por ultravioletas (25 mJ/cm² de UVB + 300 mJ/cm² de UVA) cuatro veces al día durante cuatro días consecutivos.

10 Al final del tratamiento, se lavan los tapices celulares. Después de la lisis de las células, se extraen los cristales de melanina y se solubilizan. La melanina se cuantifica midiendo la DO (densidad óptica) a 450 nm y por comparación con una gama patrón de melanina.

15 *Resultados*

Estudio de la viabilidad

20 El OX100 no presenta ninguna toxicidad sobre los co-cultivos M/K en las tres concentraciones ensayadas (misma observación para las moléculas de referencia); los resultados se indican en la tabla 8 siguiente:

TABLA 8

Porcentaje de viabilidad (ensayo con MTT)

Tratamiento	Concentración	Sin UV	Con UV
Control	-	100	100
Ácido kójico	0,0156 mg/ml	102	99
IBMX	200 µM	118	111
OX100	2.10 ⁻⁵ M	115	105
	10 ⁻⁵ M	108	99
	2.10 ⁻⁶ M	102	97

40 *Estudio de eficacia*

Se ha evaluado el efecto del producto sobre la producción de la melanina en los co-cultivos M/K, en las condiciones irradiadas o no (tabla 9).

TABLA 9

Porcentaje de la variante de la cantidad de melanina con relación al control

Tratamiento	Concentración	Sin UV	Con UV
Control	-	100	100
Ácido kójico	200 µM	118* (+15%)	114* (+14%)
IBMX	15,6 µg/ml	74* (-35%)	83* (-20%)
OX100	2.10 ⁻⁵ M	89* (-12%)	104 (+4%)
	10 ⁻⁵ M	104 (+4%)	99 (-1%)
	2.10 ⁻⁶ M	102 (-1%)	100 (0%)

* resultados estadísticamente diferentes del control (p < 0,01, ensayo de Dunnett)

65 El OX100 disminuye significativamente (P < 0,01) la síntesis de melanina en los co-cultivos no irradiados, aproximadamente 12% de inhibición a 2.10⁻⁵ M.

El OX100 puede tener por lo tanto un efecto que aclara la piel normal.

ES 2 322 198 T3

En el modelo de estudio irradiado, el producto OX100 neutraliza el efecto de los ultravioletas. En efecto, no se observa ninguna diferencia significativa entre el control y los tratamientos por el producto en el ensayo. No existe ningún aumento de la melanina bajo UV, y la piel tiene el mismo color que el control no irradiado.

5

Conclusión

El OX100 puede tener un interés dermo-cosmético como producto despigmentante, para el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea, por su capacidad para neutralizar la sobreproducción de melanina inducida por los ultravioletas, pero inhibiendo asimismo su síntesis en las condiciones no irradiadas.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

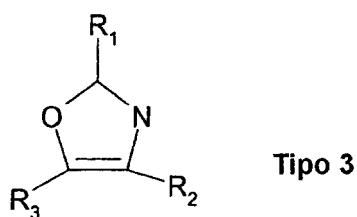
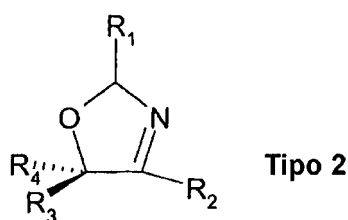
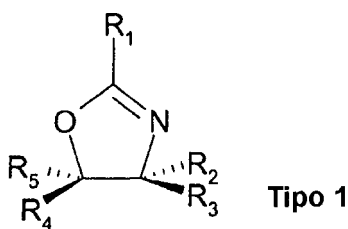
REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de por lo menos una oxazolina, a título de principio activo despigmentante, en una composición despigmentante.

2. Uso cosmético según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la composición está destinada a reducir y/o a suprimir y/o a prevenir las manchas de pigmentación.

3. Uso cosmético según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la composición está destinada a mejorar la uniformidad y la claridad del color de la cara.

4. Uso cosmético según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque dicha oxazolina responde a las fórmulas generales siguientes:



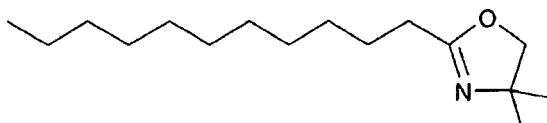
en las que

R₁ representa un grupo alquilo en C₁-C₄₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆);

R₂, R₃, R₄ y R₅ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH), alcoxi en C₁-C₆ (OC₁-C₆) y alcoxi en C₁-C₆ carbonilos (COOC₁-C₆).

5. Uso cosmético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque dicha oxazolina es una oxazolina de tipo 1 seleccionada de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, por la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, por la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, por la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, y la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolina.

6. Uso cosmético según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, de fórmula:



7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la composición comprende entre 0,01 y 10% en peso de oxazolina, con relación al peso total de la composición, y un medio cosméticamente aceptable.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la composición comprende asimismo otro principio activo despigmentante.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la composición comprende además por lo menos un filtro solar orgánico o mineral.

10. Procedimiento de tratamiento cosmético para reducir y/o suprimir las manchas de pigmentación, **caracterizado** porque se aplica por vía tópica una composición que comprende por lo menos una oxazolina.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque las manchas de pigmentación son unas manchas de envejecimiento, o unas manchas solares, o unas manchas relacionadas con una fototoxicidad o unos cloasmas.

12. Procedimiento de tratamiento cosmético para aclarar la piel, **caracterizado** porque se aplica por vía tópica una composición que comprende por lo menos una oxazolina.

13. Uso de por lo menos una oxazolina para la preparación de un medicamento activo como despigmentante.