



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 278 680**

(51) Int. Cl.:

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01270193 .4**

(86) Fecha de presentación : **20.11.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1343459**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2003**

(54) Título: **Composición, especialmente cosmética, que contiene 7-hidroxi-DHEA y/o 7-ceto-DHEA y al menos un isoflavonoide.**

(30) Prioridad: **15.12.2000 FR 00 16432**

(73) Titular/es: **L'ORÉAL**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

(72) Inventor/es: **Breton, Lionel**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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, especialmente cosmética, que contiene 7-hidroxi-DHEA y/o 7-ceto-DHEA y al menos un isoflavonoide.

La presente invención se relaciona con una composición que contiene 7-hidroxi-DHEA y/o 7-ceto-DHEA y al menos un isoflavonoide, así como con la utilización de dicha composición, especialmente para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo actínico.

La DHEA, o deshidroepiandrosterona, es un esteroide natural producido esencialmente por las glándulas cortico-suprarrenales. La DHEA exógena, administrada por vía tópica u oral, es conocida por su capacidad para promover la queratinización de la epidermis (JP-07.196.467) y para tratar las pieles secas, aumentando la producción endógena y la secreción de sebo y reforzando así el efecto barrera de la piel (US-4.496.556). También se ha descrito en la patente US-5.843.932 la utilización de la DHEA para remediar la atrofia de la dermis por inhibición de la pérdida de colágeno y de tejido conjuntivo. Finalmente, la Solicitante ha puesto en evidencia la capacidad de la DHEA para luchar contra el aspecto papiráceo de la piel (FR 00/00349), para modular la pigmentación de la piel y del cabello (FR 99/12773) y para luchar contra la atrofia de la epidermis (FR 00/06154). Estas propiedades de la DHEA hacen de ella un candidato de elección como principio activo anti-edad.

Entre los metabolitos de la DHEA, se ha prestado una atención particular estos últimos años a la 7 α -hidroxi-DHEA. Se ha demostrado, en efecto, que este metabolito, que no posee la actividad hormonal de la DHEA, permitía aumentar la proliferación de los fibroblastos y la viabilidad de los queratinocitos humanos y presentaba efectos anti-radicales (WO 98/40074). También se ha puesto en evidencia en rata (WO 00/28996) que la 7 α -hidroxi-DHEA aumentaba el espesor de la dermis y el contenido en elastina y colágeno de la piel. Se ha sugerido así utilizar este metabolito de DHEA para prevenir y/o tratar los efectos nefastos de los UV sobre la piel, luchar contra las arrugas y aumentar la firmeza y la tonicidad de la piel.

La 7 α -hidroxi-DHEA es, con el 5-androsteno-3 β ,17 β -diol, un metabolito mayor de la DHEA, obtenido por acción de la 7 α -hidrolasa sobre la DHEA. Entre los metabolitos menores de la DHEA, se pueden citar la 7 β -hidro-xi-DHEA, obtenida por acción de la 7 β -hidrolasa sobre la DHEA, y la 7-ceto-DHEA, que es ella misma un metabolito de la 7 β -hidroxi-DHEA.

En lo que sigue de esta descripción, la expresión “7-hidroxi-DHEA” será utilizada para designar indistintamente la 7 α -hidroxi-DHEA y la 7 β -hidroxi-DHEA.

La Solicitante ha visto ahora que la asociación de la 7-hidroxi-DHEA y/o de la 7-ceto-DHEA con un isoflavonoide permitía prevenir o tratar más eficazmente los signos de envejecimiento cutáneo, en particular del envejecimiento actínico o fotoenvejecimiento.

La presente invención tiene, pues, por objeto una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable: (a) al menos un derivado de DHEA seleccionado entre la 7-hidroxi-DHEA y la 7-ceto-DHEA y (b) al menos un isoflavonoide.

La 7-hidroxi-DHEA es preferiblemente la 7 α -OH-DHEA. Se describe especialmente un procedimiento de preparación de este compuesto en las solicitudes de patente FR-2.771.105 y WO 94/08588. Sin embargo, la 7 β -OH-DHEA conviene igualmente para una utilización en la presente invención.

La concentración de derivado de DHEA en la composición según la invención está ventajosamente comprendida entre el 0,0000001% y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,00001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

La composición según la presente invención contiene, en asociación con el derivado de DHEA, al menos un isoflavonoide.

Los isoflavonoides constituyen una subclase de flavonoides, formados por un esqueleto de 3-fenilcromano que puede llevar sustituyentes variados y diferentes niveles de oxidación. Contrariamente a los flavonoides, no están presentes más que en un número muy limitado de plantas.

El término isoflavonoide reagrupa varias clases de compuestos, entre los cuales se pueden citar las isoflavonas, las isoflavanonas, los rotenoides, los pterocarpanos, los isoflavanos, los isoflavan-3-enos, las 3-arilcumarinas, las 3-aril-4-hidroxycumarinas, los cumestanos, las cumaronocromonas o también los 2-arilbenzofuranos. En este sentido, se hará referencia ventajosamente para una revisión completa sobre los isoflavonoides, sus métodos de análisis y sus fuentes al capítulo 5 “Isoflavonoids”, escrito por P.M. Dewick, en *The Flavonoids*, Harbone editor, pp. 125-157 (1988).

Los isoflavonoides que convienen para una utilización en la presente invención pueden ser de origen natural o sintético. Por “origen natural”, se entiende el isoflavonoide en estado puro o en solución a diferentes concentraciones, obtenido por diferentes procedimientos de extracción a partir de un elemento, generalmente una planta, de origen

natural. Por “origen sintético”, se entiende el isoflavonoide en estado puro o en solución a diferentes concentraciones, obtenido por síntesis química.

Se prefiere utilizar los isoflavonoides de origen natural. Entre éstos, se pueden citar: la daidzina, la genistina, la daidzeína, la formononetina, la cuneatina, la genisteína, la isoprunitina y la prunitina, la cajanina, el orobol, la pratenseína, el sándalo, la junipegenina A, la gliciteína, la afrormosina, la retusina, la tectorigenina, la irisolidona y la jamaicina, así como sus análogos y metabolitos.

El isoflavonoide representa preferiblemente de un 10⁻¹⁰% a un 10%, y preferiblemente de un 10⁻⁸ a un 5%, del peso total de la composición. Bien entendido, si el isoflavonoide está presente en forma de solución que contiene un extracto de planta, el experto en la técnica sabrá ajustar la cantidad de esta solución en la composición según la invención para obtener las gamas de concentraciones anteriores en isoflavonoides.

Las isoflavonas son preferidas para una utilización en la presente invención. Mediante este término, se entiende tanto las formas agliconas (daidzeína, genisteína, gliciteína) como las formas glicosiladas (daidzina, genistina, glicitina) de las isoflavonas.

Se describen especialmente procedimientos de preparación de isoflavonas en WO 95/10530, WO 95/10512, US-5.679.806, US-5.554.519, EP-812.837 y WO 97/26269.

Sin embargo, para una utilización en la presente invención, se prefiere utilizar las isoflavonas en forma de extractos de granos de soja comercializados por ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial Flavostérone SB® y por ARCHER DANIELS MIDLAND COMPANY bajo la denominación comercial Novasoy®. Estos extractos contienen mayoritariamente isoflavonas en forma glicosilada, susceptibles de ser metabolizadas en el organismo en sus formas agliconas, y minoritariamente isoflavonas agliconas.

Las isoflavonas son en particular conocidas como antioxidantes por sus propiedades anti-radicales y despigmentantes, así como por inhibir la actividad de las glándulas sebáceas (véase especialmente DE-44 32 947). También han sido descritas como agentes para prevenir los signos del envejecimiento de la piel, entre ellos la relajación cutánea y la pérdida del brillo del tinte (JP 1-96106).

Se entiende, pues, que la asociación de un derivado de DHEA tal como se ha definido antes con isoflavonoides permite reforzar los efectos anti-edad de la composición que los contiene, en particular cuando se trata de prevenir o de tratar los signos del envejecimiento cutáneo actínico.

La composición según la invención está preferiblemente adaptada a una aplicación tópica sobre la piel. Puede presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas para este tipo de aplicación, especialmente en forma de una solución acuosa u oleosa, de una emulsión de aceite-en-agua o agua-en-aceite o múltiple, de una emulsión siliconada, de una microemulsión o nanoemulsión, de un gel acuoso u oleoso o de un producto anhidro, líquido, pastoso o sólido.

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. Puede eventualmente ser aplicada sobre la piel en forma de aerosol. Puede igualmente presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra. Puede ser utilizada como producto de cuidado y/o como producto de maquillaje de la piel.

De forma conocida, la composición de la invención puede contener también los adyuvantes habituales en los ámbitos cosmético y dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los principios hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los solventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los pigmentos, los absorbentes de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en los ámbitos considerados, y por ejemplo del 0,01 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa o en la fase acuosa. Estos adyuvantes, así como sus concentraciones, deben ser tales que no perjudiquen las propiedades ventajosas de los derivados de DHEA, ni de los isoflavonoides según la invención.

Cuando la composición según la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5 al 80% en peso y preferiblemente del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Las materias grasas, los emulsores y los coemulsores utilizados en la composición en forma de emulsión son seleccionados entre los clásicamente utilizados en el ámbito considerado. El emulsor y el coemulsor están preferiblemente presentes en la composición en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso y preferiblemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

Como materias grasas utilizables en la invención, se pueden utilizar los aceites y especialmente los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites de origen vegetal (aceite de aguacate, aceite de soja), los aceites de origen animal (lanolina), los aceites de síntesis (perhidroescualeno), los aceites siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolietéres). También se pueden utilizar como materias grasas alcoholes grasos, tales como el alcohol cetílico, ácidos grasos, ceras y gomas y en particular las gomas de silicona.

Como emulsores y coemulsores utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, los ésteres de ácido graso y de polietilenglicol, tales como el estearato de PEG-100, el estearato de PEG-50 y el estearato de PEG-40; los ésteres de ácido graso y de poliol, tales como el estearato de glicerilo, el triestearato de sorbitán y los estearatos de sorbitán oxietilenados disponibles bajo las denominaciones comerciales Tween® 20 o Tween® 60, por ejemplo; y sus mezclas.

Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar, en particular, los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas, como las bentonitas, las sales metálicas de ácidos grasos y la sílice hidrofóbica.

Según una variante de la invención, la composición puede estar adaptada a una administración por vía oral. En este caso, puede presentarse en forma de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de emulsiones, de gránulos, de cápsulas o de comprimidos, por ejemplo.

Las dosis cotidianas de derivado de DHEA administradas por vía oral pueden estar comprendidas entre 1 y 100 mg/día, preferiblemente entre 25 y 75 mg/día. Preferiblemente, el derivado de DHEA está presente en la composición según la invención en una cantidad que permite su administración a una dosis comprendida entre 50 y 100 mg/día, siendo realizada dicha posología en una o varias tomas, con una dosis unitaria de 50 mg.

Las dosis cotidianas de isoflavonoides administradas por vía oral han de ser definidas caso por caso para obtener el efecto fisiológico buscado. Más en particular, si se trata de isoflavonas, solas o en un extracto, las dosis diarias de isoflavonas pueden estar comprendidas entre 0,1 y 500 mg/día. Preferiblemente, las isoflavonas están presentes en la composición según la invención en una cantidad que permite su administración a una dosis comprendida entre 10 y 300 mg/día. Siendo realizada dicha posología en una o varias tomas.

En todos los casos, la composición según la invención y/o la preparación obtenida a partir de ésta contiene una cantidad eficaz del derivado de DHEA y una cantidad eficaz de isoflavonoide, suficiente para obtener el efecto buscado, en un medio fisiológicamente aceptable.

La composición según la invención encuentra especialmente una aplicación en la prevención y el tratamiento de los signos del envejecimiento cutáneo.

La presente invención se relaciona, pues, igualmente con la utilización cosmética de la composición antes mencionada para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo.

Se relaciona, en particular, con la utilización cosmética de la composición antes descrita para prevenir o luchar contra la formación de arrugas y/o para mejorar la tonicidad de la piel y/o para aumentar la firmeza de la piel.

Se relaciona finalmente con la utilización de la composición antes descrita para fabricar una preparación destinada a prevenir o luchar contra los efectos nefastos de los UV sobre la piel.

La invención será ahora ilustrada mediante los ejemplos no limitativos siguientes. En estos ejemplos, las cantidades están indicadas en porcentaje ponderal.

Ejemplo 1

Composición para aplicación tópica

Fase A1

2-Octildodecanol	20%
7 α -OH-DHEA	1%

Fase A2

Diesterato poliglicerolado (2 moles)	2%
Monoestearato de PEG (8 OE)	1,35%
Ácido esteárico	1%
Conservante	0,1%

ES 2 278 680 T3

(Continuación)

Fase B

5	Conservantes		0,35%
	Neutralizantes		0,25%
	Propilenglicol		5%
	Extracto acuoso de granos de soja que contienen un 0,2% de isoflavonas		
10	y un 30% de butilenglicol (Flavostérone SB - ICHIMARU PHARCOS)		5%
	Agua	csp	100%

Fase C

15	Gelificante		0,5%
	Neutralizante		0,2%
	Agua	csp	

20 Esta composición puede ser preparada de la manera siguiente: se preparan las fases A1, A2 y B por separado por mezcla de sus constituyentes en caliente con agitación. Se mezclan las fases A1 y A2 en caliente y se les añade luego la fase B. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añade la fase C a la mezcla así obtenida.

25 Esta composición puede ser utilizada en aplicaciones bicotidianas para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo, tales como las arrugas y la relajación cutánea.

Ejemplo 2

30 *Composición para administración oral*

Se preparan, de manera clásica para el experto en la técnica, cápsulas blandas que tienen la composición siguiente:

	Aceite de soja hidrogenado	40 mg
35	Aceite de trigo	95 mg
	Lecitina de soja	20 mg
	Tocoferoles naturales	5 mg
	Extracto de soja disponible bajo la denominación Novasoy® de la socie-	
40	dad AMD (correspondiente a aproximadamente 50 mg de isoflavonas)	120 mg
	7 α -OH-DHEA	50 mg

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable: (a) al menos un derivado de DHEA seleccionado entre la 7-hidroxi-DHEA y la 7-ceto-DHEA y (b) al menos un isoflavonoide.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que la 7-hidroxi-DHEA es la 7 α -OH-DHEA.
3. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que la 7-hidroxi-DHEA es la 7 β -OH-DHEA.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** por seleccionar dicho isoflavonoide entre los isoflavonoides de origen natural.
5. Composición según la reivindicación 4, **caracterizada** por seleccionar dicho isoflavonoide entre las isoflavonas.
6. Composición según la reivindicación 4 ó 5, **caracterizada** por seleccionar dicho isoflavonoide entre: la daidzina, la genistina, la daidzeína, la formononetina, la cuneatina, la genisteína, la isoprunitina y la prunitina, la cajanina, el orobol, la pratenseína, el sándalo, la junipegenina A, la gliciteína, la afrormosina, la retusina, la tectorigenina, la irisolidona y la jamaicina, así como sus análogos y metabolitos.
7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** por seleccionar dicho isoflavonoide entre la daidzeína, la genisteína, la gliciteína, la daidzina, la genistina y la glicitina.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por estar adaptada a una aplicación tópica sobre la piel.
9. Composición según la reivindicación 8, **caracterizada** por contener de un 0,0000001 a un 10% en peso de derivado de DHEA con respecto al peso total de la composición.
10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada** por contener de un 0,00001 a un 5% en peso de derivado de DHEA con respecto al peso total de la composición.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizada** por contener de un 10⁻¹⁰% a un 10% en peso de isoflavonoide con respecto al peso total de la composición.
12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** por contener de un 10⁻⁸% a un 5% en peso de isoflavonoide con respecto al peso total de la composición.
13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** por estar adaptada a una administración por vía oral.
14. Utilización cosmética de la composición según una de las reivindicaciones 1 a 13 para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo.
15. Utilización cosmética de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para prevenir o luchar contra la formación de arrugas y/o para mejorar la tonicidad de la piel y/o para aumentar la firmeza de la piel.
16. Utilización de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para fabricar una preparación destinada a prevenir o luchar contra los efectos nefastos de los UV sobre la piel.