



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 282 379**

51 Int. Cl.:
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02291030 .1**
86 Fecha de presentación : **23.04.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1252882**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

54 Título: **Procedimiento para aumentar el umbral de tolerancia de una piel sensible o intolerante.**

30 Prioridad: **23.04.2001 FR 01 05457**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2007

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

72 Inventor/es: **De Lacharriere, Olivier y**
Jourdain, Roland

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 282 379 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

Procedimiento para aumentar el umbral de tolerancia de una piel sensible o intolerante.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar las pieles sensibles o intolerantes que permite, en particular, aumentar el umbral de tolerancia de la piel sensible o intolerante, permitiendo así disminuir, incluso suprimir las señales sensoriales asociadas a las pieles sensibles o intolerantes.

10 Por piel, se entiende en el sentido de la solicitud cualquier zona cutánea del cuerpo, del cuero cabelludo, o las mucosas (bucal, malar, gingival y conjuntiva) del ser humano.

15 Por umbral de tolerancia de la piel, se entiende en el sentido de la solicitud el umbral de excitabilidad de la piel más allá del cual la piel responde a una agresión externa mediante una hiperreactividad cutánea que se manifiesta mediante unas señales sensoriales tales como picores, calentamientos, tirantezas, comezones, sensaciones de falta de confort de la piel, asociadas o no a rojeces cutáneas.

20 Por agresión externa, se entiende tanto los productos de carácter irritante tales como los tensioactivos, los conservantes, los perfumes, el jabón, el agua dura con fuerte concentración calcárea, la lana, como el entorno, como las variaciones de temperatura y el viento, o incluso los frotamientos como la hoja de la maquinilla de afeitar, etc, excluyendo sin embargo los productos alérgicos.

En el marco de los desordenes cutáneos, es sabido que la piel reacciona a las agresiones externas y que ciertas pieles reaccionan mucho más rápido a estas agresiones y son más sensibles o más intolerantes que una piel normal.

25 Los mecanismos mediante los cuales la piel reacciona a las agresiones eran hasta la fecha desconocidos. Así, por ejemplo, nadie conocía con exactitud el proceso que interviene en la sensibilidad o la intolerancia de la piel. Algunos pensaban que una piel sensible era una piel que reaccionaba frente a los productos cosméticos, otros que se trataba de una piel que reaccionaba frente a varios factores externos, no forzosamente asociados a los productos cosméticos.

30 Por otra parte, se asimilaban las pieles sensibles o intolerantes a unas pieles alérgicas.

35 Debido a que no se conocían bien los mecanismos mediante los cuales la piel reacciona frente a las agresiones externas, hasta la fecha era muy difícil prevenir una respuesta de la piel frente a estas agresiones y en particular tratar las pieles sensibles o intolerantes. Así, se trataban indirectamente, por ejemplo limitando el empleo, en las composiciones cosméticas, de productos de carácter irritante, tales como los tensioactivos, los conservantes o los perfumes.

40 Evidentemente se han puesto a punto algunos test para intentar delimitar las pieles sensibles, por ejemplo los test al ácido láctico y con DMSO que son conocidos por ser unas sustancias irritantes: ver, por ejemplo, el artículo de L. Lammintausta *et al.*, *Dermatoses*, 1998, 36, páginas 45-49, y el artículo de T. Agner y J. Serup. *Clinical and Experimental Dermatology*, 1989, 14, páginas 214-217.

45 Desafortunadamente, estos test no permitían caracterizar correctamente los mecanismos mediante los cuales la piel reacciona a las agresiones externas, ni comprender los que rigen las pieles sensibles o las pieles intolerantes.

50 Actualmente se sabe que la reacción de la piel frente a las agresiones externas está asociada a la excitabilidad de los nervios sensitivos cutáneos. Además, también se sabe que las pieles sensibles o intolerantes, que no son ni unas inflamaciones, ni unas pieles alérgicas en la medida en que no actúa ningún mecanismo inmunológico, responden a las agresiones externas con las mismas señales que la piel normal pero de forma mucho más rápida y a veces más violenta.

Así, la piel sensible o intolerante se caracteriza por un conjunto de señales de las que se excluyen claramente las señales de inflamación, como el edema, y/o las señales de alergia, que van siempre acompañadas por una reacción inflamatoria y por lo tanto por un edema.

55 Así, la solicitud de patente francesa FR-9710853 describe la utilización de una o varias sustancias agonistas para activar los receptores de los canales cloro o potásico de las fibras nerviosas sensitivas del sistema nervioso periférico cutáneo para el tratamiento de las pieles sensibles. Además, la solicitud de patente francesa FR-9802783 describe la utilización de un compuesto que inhibe la actividad de los canales sódico o cálcico de las fibras nerviosas sensitivas del sistema nervioso periférico cutáneo para aumentar el umbral de tolerancia de la piel, y más particularmente de la piel sensible o intolerante.

65 El solicitante ha descubierto ahora que la aplicación tópica de una composición que contiene una cantidad efectiva de al menos un agente quelante de iones permitía aumentar el umbral de tolerancia de la piel sensible o intolerante y por lo tanto mejorar el confort cutáneo de los individuos de piel sensible.

Más particularmente, el solicitante ha encontrado que la aplicación tópica de una composición que contiene una cantidad efectiva de EDTA permitía disminuir la hiperreactividad cutánea de los sujetos de piel sensible durante el test sobre picores al ácido láctico (Lactic Acid Stinging Test).

ES 2 282 379 T3

El test de picores al ácido láctico, o Lactic Acid Stinging Test, es un test de evaluación de la reactividad cutánea en los sujetos, por otra parte, bien caracterizados por tener una piel sensible. El Lactic Acid Stinging Test consiste en aplicar sobre una zona de la piel situada a nivel de los surcos nasogenianos, una solución de ácido láctico, y anotar la aparición y la intensidad de las señales subjetivas provocadas por esta aplicación, en particular unos picores.

El experto en la materia conoce la utilización de agentes quelantes en unas composiciones para una aplicación tópica sobre la piel o el cuero cabelludo.

En efecto, la solicitud internacional WO-9503032 describe una composición, para el tratamiento tópico que contiene unos alfa-hidroxiácidos (AHA) para mejorar la apariencia de la piel arrugada, pelada, envejecida o fotoenvejecida. Se utilizan unos agentes quelantes, principalmente iones Zn^{2+} y Mg^{2+} , para mejorar la eficacia de los AHA mediante un efecto sinérgico que permite reducir la concentración de AHA. La disminución de la irritación y de la sensación de picor está asociada a la disminución de la concentración de los AHA.

Por otra parte, la solicitud de patente francesa FR-9802130 describe una composición cosmética que contiene unos elementos trazos obtenidos de aguas minerales y unos agentes quelantes obtenidos de unos hidrolizados proteicos de origen vegetal, utilizada para mejorar el estado y la apariencia de la piel, los cabellos y las uñas, estimular la renovación celular y combatir el envejecimiento cutáneo, y por su actividad fotoprotectora antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiinflamatoria y anticaída.

Asimismo, la patente europea EP-700896 describe la utilización, en una composición cosmética o dermatológica, de un agente quelante de metales de transición para proteger la piel, los cabellos y las mucosas contra la luz y el envejecimiento.

Por último, las patentes japonesas JP-1049631 y JP-0182407 describen respectivamente un producto cosmético hidratante que contiene un polímero y un agente quelante para la mejora de la piel seca, y una composición tópica que contiene unos extractos de *momordica ficinus* y un agente quelante del hierro para la prevención de la inflamación, del envejecimiento, del ennegrecimiento cutáneo y la mejora de la piel seca.

Ninguno de estos documentos se refiere a la utilización de agentes quelantes de iones para aumentar el umbral de tolerancia de las pieles sensibles o intolerantes.

La solicitud internacional de patente WO 90/14833 describe unas formulaciones acuosas a base de retinoides, destinadas a una aplicación tópica sobre la piel, que permiten una liberación lenta de estos retinoides y una irritación débil de la piel. También pueden contener estas formulaciones unos agentes quelantes, pero su función está definida claramente como ayuda para retener los retinoides (u otros compuestos irritantes) en la composición, con vistas a la obtención de una liberación lenta de estos últimos.

La invención tiene por lo tanto por objeto la utilización para aumentar el umbral de tolerancia de la piel sensible o intolerante, que no es una piel alérgica, en una composición cosmética y/o dermatológica y/o de la higiene, de una cantidad efectiva de al menos un agente quelante de iones.

Se entienden, por quelantes de iones, los compuestos químicos o biológicos (proteínas, péptidos...) que tienen la capacidad de perturbar y de modificar el entorno iónico pericelular a nivel de las células cutáneas secuestrando ciertos iones, en particular los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- .

Se pueden citar a título de ejemplo de quelantes químicos,:

- el ácido aminotrimetilfosfónico,
- el ácido β -alanindiacético,
- el ácido cítrico,
- la ciclodextrina,
- el ácido ciclohexandiamintetracético,
- el ácido dietilentriaminpentametilfosfónico,
- el ácido dietanolamin N-acético (dietanolamin N-acético),
- el ácido etildiamintetracético (EDTA o YH_4) y sus sales de sodio (YH_3Na , $Y_2H_2Na_2$, $YHNa_3$, YNa_4), de potasio (YH_3K , $Y_2H_3K_3$ y YK_4), de calcio disódico, de diamonio y sus sales de trietanolamina (TEA-EDTA),
- el ácido etidróico,

ES 2 282 379 T3

- el ácido galactánico,
- el ácido hidroxietilendiamintetracético (HEDTA) y su sal trisódica,
- 5 - el ácido glucónico,
- el ácido glucorónico,
- 10 - el ácido nitrilotriacético (NTA) y su sal trisódica,
- el ácido pentético,
- el ácido fítico,
- 15 - el ácido ribónico,
- el citrato de diamonio,
- el azacicloheptano difosfonato de disodio,
- 20 - el pirofosfato de disodio,
- la hidroxipropil ciclodextrina,
- 25 - la metil ciclodextrina,
- el trifosfato de pentapotasio,
- el aminotrimetilenfosfonato de pentasodio,
- 30 - el etilendiamintetrametilenfosfonato de pentasodio,
- el pentetato de pentasodio,
- 35 - el trifosfato de pentasodio,
- el citrato de potasio,
- EDTMP de potasio,
- 40 - EDTMP de sodio,
- el quitosan metilenfosfonato de sodio,
- 45 - el hexametafosfato de sodio,
- el metafosfato de sodio,
- el polifosfato de potasio,
- 50 - el polifosfato de sodio,
- el trimetafosfato de sodio,
- 55 - del dihidroxietilglicinato de sodio,
- el gluconato de potasio,
- el gluconato de sodio,
- 60 - el glucopeptato de sodio,
- el glicerol-1 polifosfato de sodio,
- 65 - el pirofosfato de tetrapotasio,
- el polifosfato de trietanolamina (TEA),

ES 2 282 379 T3

- el pirofosfato de tetrasodio,
- el fosfato de trisodio,
- 5 - el óxido trifosfometilamina de potasio,
- el metasilicato de sodio,
- el fitato de sodio,
- 10 - el polidimetilglicinofenolsulfonato de sodio,
- el tetrahidroxietilendiamina,
- 15 - el tretrahidroxipropilendiamina,
- el etidronato de tetrapotasio,
- el etidronato de tetrasodio,
- 20 - el iminodisuccinato de tetrasodio,
- el etilendiamindisuccinato de trisodio,
- 25 - el ácido etanolamin N,N-diacético,
- el acetato de disodio,
- el dimercaprol,
- 30 - la deferoxamina,
- el Zilox, quelante del hierro descrito y reivindicado en la solicitud de patente internacional WO 94/61338,
- 35 - sin que esta lista sea limitativa.

A título de ejemplos de quelantes biológicos, se pueden citar, la metalotioneina, la transferrina, la calmodulina, y el quitosan metilfosfonato de sodio.

Según la invención, se utiliza preferentemente un agente quelante químico seleccionado de entre el ácido etilendiamintetracético (EDTA) y sus sales de sodio, potasio, calcio, disodio, diamonio, trietanolamina (TEA-EDTA), el ácido hidroxietilendiamintetracético (HEDTA) y su sal trisódica, y sus mezclas.

El agente quelante está presente en la composición utilizada en el procedimiento según la invención a razón de 10^{-6} a 10% en peso, y preferentemente de 0,1 a 5% en peso y mejor aproximadamente 2% en peso del peso total de la composición.

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden además comprender al menos una fase grasa, líquida o sólida.

Por fase grasa líquida, en el sentido de la solicitud, se entiende una fase grasa líquida a temperatura ambiente (25°C) compuesta por uno o varios cuerpos grasos líquidos a temperatura ambiente, también denominados aceites, compatibles entre sí.

Los aceites de fase grasa de las composiciones de la invención pueden ser aceites, polares o no polares, volátiles o no volátiles, seleccionados de entre los aceites utilizados clásicamente en cosmética.

Entre los aceites polares, se pueden citar los aceites hidrocarbonados que comprenden funciones éster, éteres, ácidas, alcoholes o sus mezclas, tales como por ejemplo:

- los aceites hidrocarbonados con fuerte contenido en triglicéridos, constituidos por éster de ácidos grasos y glicerol, cuyos ácidos grasos pueden tener unas longitudes de cadenas variadas, pudiendo ser estas últimas lineales o ramificadas, saturadas o insaturadas; estos aceites son en particular los aceites de germen de trigo, de maíz, de girasol, de karité, de ricino, de almendras dulces, de macadamia, de albaricoque, de soja, de colza, de algodón, de alfalfa, de amapola, de zapallito, de sésamo, de calabaza, de aguacate, de avellana, de semilla de uva o de grosella, de onagro, de mijo, de cebada, de quinoa, de oliva, de centeno, de cártamo, de aleurites, de parsiflora, de rosa mosqueta; o incluso los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico como

ES 2 282 379 T3

los vendidos por la sociedad Stearineries Dubois, o los vendidos bajo la denominaciones Miglyol 810, 812 y 818 por la sociedad Dynamit Nobel,

- 5 - los aceites de síntesis de fórmula R^1COOR^2 en la que R^1 representa el resto de un ácido graso superior, lineal o ramificado, que comprende de 7 a 19 átomos de carbono, y R^2 representa una cadena hidrocarbonada ramificada que contiene de 3 a 20 átomos de carbono, como por ejemplo el aceite de Purcellin (octanoato de cetosteárido) el isononanoato de isononilo, los benzoatos de alquilo,
- 10 - los ésteres y los éteres de síntesis como el miristato de isopropilo, el palmitato de etil-2-hexilo, los octanoatos, los decanoatos o los ricinoleatos de alcoholes o de polialcoholes,
- los ésteres hidroxilados como el lactato de isosteárido, el malato de diisosteárido, y los ésteres de pentaeritritol;
- 15 - los alcoholes grasos en C_8 a C_{26} como el alcohol oleico; y
- sus mezclas.

Entre los aceites apolares, se pueden citar:

- 20 - los aceites de silicona volátiles o no, lineales o cíclicos, líquidos a temperatura ambiente, tales como los polidimetilsiloxanos (PDMS) que comprenden unos grupos alquilo, alcoxi o fenilo, que cuelgan y/o al término de la cadena siliconada y que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas, como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenilsiloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifeniltrisiloxanos, los 2-feniletiltrimetilsiloxisilicatos,
- 25 - los hidrocarburos o los hidrocarburos fluorados, lineales o ramificados de origen sintético o mineral, como los aceites de parafina (por ejemplo las isoparafinas), y los hidrocarburos alifáticos (por ejemplo el isodecano), y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el poliisobuteno hidrogenado tal como el parleam, el escualano, y sus mezclas.
- 30

En el sentido de la solicitud se entiende por “fase grasa sólida” un compuesto graso lipófilo, sólido a temperatura ambiente (25°C), que tiene una temperatura de fusión superior a 40°C y que puede llegar hasta 200°C, en otros términos una cera.

35 Las ceras son las utilizadas generalmente en el ámbito de la cosmética o la dermatología. Son en particular de origen natural como la cera de abeja, la cera de Carnauba, de Candelilla, de Ouricouri, del Japón, de fibras de corcho o de caña de azúcar, las ceras de parafinas, de lignito, las ceras microcristalinas, la cera de lanolina, la cera de Montan, las ozoqueritas, los aceites hidrogenados como el aceite de yoyoba hidrogenado, pero también de origen sintético como las ceras de polietileno obtenidas de la polimerización del etileno, las ceras obtenidas por la síntesis de Fischer-Tropsch, los ésteres de ácidos grasos y los glicéridos concretos a 40°C, las ceras de silicona como los alquilos, alcoxi y/o ésteres de poli(di)metilsiloxano sólido a 40°C.

45 De forma conocida, las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención también pueden contener los adyuvantes utilizados habitualmente en el ámbito cosmético tales como el agua eventualmente espesada o gelificada por un espesante o por un gelificante de fase acuosa, los aceites esenciales, los neutralizantes, los polímeros liposolubles, los activos cosméticos o dermatológicos como por ejemplo los emolientes, los hidratantes, las vitaminas, los ácidos grasos esenciales, los filtros solares, los emulsionantes y los coemulsionantes, los gelificantes hidrófilos o lipófilo, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los solventes, los perfumes, las cargas, 50 los filtros, los absorbedores de olores, las materias colorantes y sus mezclas.

Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas clásicamente en el ámbito cosmético, por ejemplo de 0,01 a 10% del peso total de la composición.

55 Estos adyuvantes pueden, según su naturaleza, ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas lipídicas.

60 Como emulsionantes que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar por ejemplo el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendido bajo la denominación de Tefose® 63 por la sociedad Gattefosse.

Se pueden citar como solventes que se pueden utilizar según la invención los alcoholes inferiores, en particular el etanol y el isopropanol, el propilenglicol.

65 Como gelificantes hidrófilos según la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbomer), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas.

ES 2 282 379 T3

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.

5 Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden contener otros activos hidrófilos como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los ácidos aminados, los polioles, la urea, la alantoina, los azúcares y los derivados del azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiácidos.

10 Se pueden utilizar como activos lipófilos el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los aceites grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

15 Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden también asociar al menos un agente quelante de iones a otros agentes activos destinados en particular a la retención y/o al tratamiento de las afecciones cutáneas.

Entre estos agentes activos, se pueden citar a título de ejemplo:

- 20 - los agentes que modifican la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea tales como el ácido retinóico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, la vitamina D y sus derivados, los estrógenos tales como el estradiol, el ácido cójico o la hidroquinona;
- los antibacterianos tales como el fosfato de clindamicina, la eritromicina o los antibióticos de la clase de las tetraciclinas;
- 25 - los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides;
- los antifúngicos, en particular los compuestos que pertenecen a la clase de los imidazoles tales como el econazol, el quetoconazol o el miconazol o sus sales, los compuestos polienos, tales como la anfotericina B, los compuestos de la familia de las alilaminas, tales como la terbinafina, o incluso el octopirox;
- 30 - 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 tales como el ibuprofeno y sus sales, el diclofenaco y sus sales, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno o el ácido glicirretínico;
- 35 - los agentes anestésicos tales como el clorhidrato de lidocaína y sus derivados;
- los agentes antipruriginosos tales como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina;
- 40 - los agentes queratolíticos tales como los ácidos alfa- y beta- hidrocarboxílicos o beta-cetocarboxílicos, sus sales, amidas o ésteres y más particularmente los hidroxiácidos tales como el ácido glicólico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido cítrico y de forma general los ácidos de frutas, y el ácido n-octanoil-5-salicílico;
- 45 - los agentes antirradicales libres, tales como el alfatocoferol o sus ésteres, los superóxidos dismutasas, algunos quelantes de metales o el ácido ascórbico y sus ésteres;
- los antiseborreicos tales como la progesterona;
- 50 - los anticasca como el octopirox o la piritiona de zinc;
- los antiacnéicos como el ácido retinóico o el peróxido de benzoilo.

55 Como materias colorantes que se pueden utilizar según la invención, se pueden citar los colorantes lipófilos, los colorantes hidrófilos, los pigmentos y los nácares que se pueden utilizar habitualmente en las composiciones cosméticas o dermatológicas, y sus mezclas. Esta materia colorante está generalmente presente a razón de 0,01 a 40% del peso total de la composición, preferentemente de 5 a 25%.

60 Los colorantes liposolubles son, por ejemplo, el rojo Soudan, el DC Red 17, el DC Green 6, el caroteno, el aceite de soja, el marrón Soudan, el DC Yellow 11, el DC Violeta 2, el DC naranja 5, el amarillo quinoleína.

Los pigmentos pueden ser blancos o coloreados, minerales y/o orgánicos, recubiertos o no.

65 Se pueden citar, entre los pigmentos minerales, el dióxido de titanio, eventualmente tratado en superficie, los óxidos de zirconio o de cerio, así como los óxidos de hierro o de cromo, el violeta de manganeso, el azul de ultramar, el hidrato de cromo y el azul férrico.

ES 2 282 379 T3

Los pigmentos minerales preferidos son los óxidos de hierro, en particular el óxido de hierro rojo, el óxido de hierro amarillo, el óxido de hierro rojo y amarillo, el óxido de hierro marrón, el óxido de hierro negro y el dióxido de titanio.

5 Entre los pigmentos orgánicos, se pueden citar:

- el negro de carbono,

- los pigmentos del tipo D&C, tal como el D&C Red nº 36, y

10

- las lacas a base de carmín de cochinilla, de bario, de estroncio, de calcio tal como el D&C Red Nº 7 calcium lake, de aluminio, tales como el D&C Red Nº 27 aluminium lake, D&C Red Nº 21 aluminium lake, el FD&C Yellow Nº 5 aluminum lake, el FD&C Yellow nº6, aluminium lake el D&C Red Nº 7 y el FD&D Blue Nº 1.

15

Los pigmentos nacarados pueden ser seleccionados de entre los pigmentos nacarados blancos, tales como la mica recubierta de titanio o de oxiclورو de bismuto, los pigmentos nacarados coloreados tales como la mica titanio con unos óxidos de hierro, la mica titanio con en particular azul férrico u óxido de cromo, el mica titanio con un pigmento orgánico del tipo citado anteriormente, así como los pigmentos nacarados a base de oxiclورو de bismuto.

20

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden ser aplicadas sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo), sobre el cuero cabelludo, o sobre las mucosas (bucales, malar, gingival y conjuntiva).

25

Según el modo de administración, las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden presentarse bajo todas las formas galénicas utilizadas normalmente.

30

Para una aplicación tópica sobre la piel, estas composiciones pueden tener la forma de una solución acuosa u oleosa o de dispersión del tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o inversamente (W/O), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda del tipo crema o gel acuoso o anhidro, o incluso de microcápsulas o de micropartículas, o de dispersiones vesiculares del tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones son preparadas según los métodos usuales.

35

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención, también pueden ser aplicadas sobre/para el cuero cabelludo en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, o en forma de cremas, de gel, de emulsiones, de espumas o incluso en forma de composiciones para aerosoles que comprenden también un agente propulsor a presión.

40

Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención son las utilizadas clásicamente en los campos considerados.

45

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención constituyen en particular unas cremas de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado del rostro, de las manos, de los pies, de los grandes pliegues anatómicos o del cuerpo, (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquilladoras, cremas de base de maquillaje, cremas antisolares), bases de maquillaje fluidas, leches desmaquilladoras, leches corporales de protección o de cuidado, leches antisolares, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza, lociones antisolares, lociones para el bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorizantes, que comprenden un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, composiciones contra las picaduras de insectos, composiciones antidolor, composiciones para tratar ciertas enfermedades de la piel como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes, los pruritos severos.

50

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden también consistir en unas preparaciones sólidas que constituyen unos jabones o unas pastillas de limpieza.

55

También se pueden acondicionar las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención en forma de composición para un aerosol que comprende también un agente propulsor a presión.

60

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención pueden también ser unas composiciones para cuidados capilares, y en particular un champú, una loción de marcado, una loción tratante, una crema o una gomina, una composición para tintes (en particular tintes de oxidación) eventualmente en forma de champús colorantes, de lociones reestructurantes para los cabellos, una composición para las permanentes (en particular una composición para la primera etapa de una permanente), una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario, etc.

65

Las composiciones utilizadas en el procedimiento según la invención se pueden utilizar también para aplicaciones bucodentales, por ejemplo una pasta dentífrica. En este caso, las composiciones pueden contener unos adyuvantes y aditivos usuales para las composiciones de uso bucal, y en particular unos agentes tensioactivos, unos agentes espesantes, unos agentes humectantes, unos agentes de pulido tales como la sílice, diversos ingredientes activos como los fluoruros, en particular el fluoruro de sodio, y eventualmente unos agentes edulcorantes como el sacarinato de sodio.

ES 2 282 379 T3

Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones según la invención son las utilizadas clásicamente en los campos considerados.

5 Los procedimientos según la invención pueden ser realizados en particular aplicando las composiciones higiénicas o cosméticas tales como las definidas anteriormente, según la técnica de utilización habitual de estas composiciones. Por ejemplo: aplicación de cremas, geles, sueros, lociones, leches desmaquilladoras o de composiciones antisolares sobre la piel o sobre los cabellos secos, aplicación de una loción para cabellos sobre cabellos mojados, champús, o incluso aplicación de dentífrico sobre las encías.

10 Los siguientes ejemplos y sus composiciones ilustran la invención sin limitar de ninguna manera su alcance. En las composiciones, las proporciones indicadas salvo que se indique lo contrario son porcentajes en peso.

Ejemplo

15 *Efecto del EDTA sobre la reactividad cutánea estimulada por el ácido láctico en los sujetos de piel sensible*

Se ha realizado un test funcional *in vivo* para demostrar, sobre una población de piel sensible, los efectos calmantes como pretratamiento (monoaplicación) de un agente quelante (EDTA) frente a las sensaciones de picores inducidos por la aplicación de una solución (o Stinger) de ácido láctico sobre los surcos nasogénicos.

20

Sujetos

- 12 voluntarios sanos, de sexo femenino, de 18 a 45 años de fototipo I a IV de piel sensible.

25 *Productos*

- agente quelante: sal de disodio etilendiamintetracetato. (EDTA),
- solución al 10% de ácido láctico,
- composición cosmética según la invención CM₁ que contiene 2% de EDTA y que se presenta en forma de gel,
- composición cosmética CM₀ que no contiene EDTA (vehículo de CM₁) y que se presenta en forma de gel.

30

35

Las composiciones CM₁ y CM₀ se presentan en la Tabla 1 siguiente.

40

TABLA 1

45

50

	Composición CM ₁	Composición CM ₀
metil paraben	0,2%	0,2%
EDTA disodio	2%	0%
trietalonamina	0,7%	0,7%
carbomer	0,7%	0,7%
agua	96,4%	98,4%

55

Metodología

Se trata de un estudio prospectivo, monocéntrico, en doble ciego, randomizado, controlado *versus* vehículo, con una comparación intraindividual (surco derecho/surco izquierdo).

60

Se aplica en t = 0 la composición cosmética CM₀ sobre uno de los surcos nasogénicos, y la composición CM₁ sobre el otro surco.

65

Se aplica a continuación en t = 30 minutos, una solución al 10% de ácido láctico sobre las dos zonas tratadas previamente, la una con la composición CM₀ y la otra con la composición CM₁.

ES 2 282 379 T3

Se evalúa a continuación, entre $t = 30$ minutos y $t = 35$ minutos las sensaciones de picores sentidas por el sujeto utilizando la siguiente escala:

0= ninguna sensación

1= leve o dudosa

2= moderada

3= importante.

Resultados

Los resultados se presentan en términos de media de puntuación de picores confundidos en cualquier instante, y son agrupados en la tabla 2.

Para verificar que los resultados obtenidos son estadísticamente significativos, se establece la hipótesis que no hay diferencia entre los efectos respectivos de las composiciones CM_1 y CM_0 . Seguidamente, se calcula la probabilidad p para que esta hipótesis sea verificada durante el test de Wilcoxon sobre los datos apareados. Cuando p es inferior o igual a 0,05, el resultado (puntuación media de picores) es estadísticamente significativo.

TABLA 2

	Puntuación media de picores \pm desviación tipo de la media	Valor de p^* Test de Wilcoxon sobre datos apareados	Comparación CM_1/CM_0
CM_0 (0% de EDTA)	1,53 \pm 0,18	0,0234	Disminución de 41%
CM_1 (2% de EDTA)	0,90 \pm 0,1		

Se observa una disminución estadísticamente significativa de la puntuación de picores durante una aplicación previa de la composición cosmética CM_1 con un 2% de EDTA.

REIVINDICACIONES

5 1. Utilización cosmética tópica de una cantidad efectiva de al menos un agente quelante de iones para aumentar el umbral de tolerancia de la piel sensible o intolerante, en una composición cosmética y/o de higiene.

2. Utilización tópica de una cantidad efectiva de al menos un agente quelante de iones para la preparación de una composición dermatológica destinada a aumentar el umbral de tolerancia de la piel sensible o intolerante.

10 3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque la composición es una composición de pretratamiento.

4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente quelante es un agente quelante químico seleccionado de entre:

- 15 - el ácido aminotrimetilfosfónico,
- el ácido β -alanindiacético,
- 20 - el ácido cítrico,
- la ciclodextrina,
- el ácido ciclohexandiamintetracético,
- 25 - el ácido dietilentriaminpentametilfosfónico,
- el ácido dietanolamin N-acético (dietanolamin N-acético)
- 30 - el ácido etildiamintetracético (EDTA o YH_4) y sus sales de sodio (YH_3Na , $Y_2H_2Na_2$, $YHNa_3$ y YNa_4), de potasio (YH_3K , $Y_2H_3K_3$ y YK_4), de calcio disódico, de diamonio y sales de trietanolamina (TEA-EDTA),
- el ácido etidróico,
- 35 - el ácido galactánico,
- el ácido hidroxietilendiamintetracético (HEDTA) y su sal trisódica,
- el ácido glucónico,
- 40 - el ácido glucorónico,
- el ácido nitrilotriacético (NTA) y su sal trisódica,
- 45 - el ácido pentético,
- el ácido fítico,
- el ácido ribónico,
- 50 - el citrato de diamonio,
- el azacicloheptano difosfonato de disodio,
- 55 - el pirofosfato de disodio,
- la hidroxipropil ciclodextrina,
- la metil ciclodextrina,
- 60 - el trifosfato de pentapotasio,
- el aminotrimetilfosfonato de pentasodio,
- 65 - el etilendiamintetrametilfosfonato de pentasodio,
- el pentetato de pentasodio,

ES 2 282 379 T3

- el trifosfato de pentasodio,
- el citrato de potasio,
- 5 - EDTMP de potasio,
- EDTMP de sodio,
- el quitosan metilfosfonato de sodio,
- 10 - el hexametáfosfato de sodio,
- el metafosfato de sodio,
- 15 - el polifosfato de potasio,
- el polifosfato de sodio,
- el trimetáfosfato de sodio,
- 20 - el dihidroxietilglicinato de sodio,
- el gluconato de potasio,
- 25 - el gluconato de sodio,
- el glupeptato de sodio,
- el glicerol-1 polifosfato de sodio,
- 30 - el pirofosfato de tetrapotasio,
- el polifosfato de trietanolamina (TEA),
- 35 - el pirofosfato de tetrasodio,
- el fosfato de trisodio,
- el óxido trifosfonometilamin de potasio,
- 40 - el metasilicato de sodio,
- el fitato de sodio,
- 45 - el polidimetilglicinofenolsulfonato de sodio,
- el tetrahidroxietilendiamina,
- el tetrahidroxipropilendiamina,
- 50 - el etidronato de tetrapotasio,
- el etidronato de tetrasodio,
- 55 - el iminodisuccinato de tetrasodio,
- el etilendiamindisuccinato de trisodio,
- el ácido etanolamin N,N-diacético,
- 60 - el acetato de disodio,
- el dimercaprol,
- 65 - la deferoxamina,
- el Zilox.

ES 2 282 379 T3

5. Utilización según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el agente quelante es un quelante químico, seleccionado de entre el ácido etilendiamintetracético (EDTA) y sus sales de sodio, de potasio, de calcio disodio, de diamonio, de trietanolamina (TEA-EDTA), el ácido hidroxietileno diamintetracético (HEDTA) y su sal trisódica, el etilendiamindisuccinato de trisodio y sus mezclas.

5

6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el agente quelante de ión es un quelante biológico, seleccionado de entre la metalotioneína, la transferina, la calmodulina, el quitosán metileno fosfato, y sus mezclas.

10

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque los iones quelatos son preferentemente los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Cl^- .

15

8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el agente quelante está presente en la composición en una cantidad que representa de 10^{-6} a 10% en peso, preferentemente una cantidad que representa de 0,1 a 5% en peso y mejor aproximadamente 2% en peso del peso total de la composición.

9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición comprende al menos una fase grasa líquida o sólida.

20

10. Utilización según la reivindicación 9, **caracterizada** porque la fase grasa es líquida y contiene al menos un aceite seleccionado de entre los aceites hidrocarbonados vegetales, animales, de síntesis, los aceites siliconados y los aceites fluorados.

25

11. Utilización según la reivindicación 9, **caracterizada** porque la fase grasa es sólida y contiene al menos una cera seleccionada de entre las ceras de origen natural, tales como la cera de abeja, de carnauba, de parafina, los ésteres de ácidos grasos, los alcoholes grasos y las ceras siliconadas.

12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición contiene al menos un activo cosmético.

30

13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición contiene al menos un aditivo seleccionado de entre el agua, los antioxidantes, los aceites esenciales, los conservantes, los neutralizantes, los polímeros liposolubles, las cargas, los perfumes, los emulsionantes, los gelificantes, los filtros, los absorbentes de olor y las materias colorantes.

35

14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la composición se presenta en forma de solución acuosa u oleosa o de dispersión del tipo loción o suero para una aplicación tópica sobre la piel.

40

15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la composición se presenta en forma de una emulsión de consistencia líquida o semilíquida del tipo leche, obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o inversamente (W/O), para una aplicación tópica sobre la piel.

45

16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la composición se presenta en forma de suspensión o de emulsión de consistencia blanda del tipo crema o gel acuoso o anhidro, para una aplicación tópica sobre la piel.

17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la composición se presenta en forma de una solución acuosa alcohólica o hidroalcohólica para una aplicación sobre el cuero cabelludo.

50

18. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la composición se presenta en forma de crema, de gel, de emulsión o de espuma, para una aplicación sobre el cuero cabelludo.

55

19. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque la composición está acondicionada en forma de aerosol y comprende asimismo un agente propulsor a presión, para una aplicación sobre el cuero cabelludo.

60

65