



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)	A61K 31/4015 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 8/00 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)	A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)	A61K 8/365 (2006.01)
A61K 8/40 (2006.01)	A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)	A61K 31/185 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 17/12 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)	A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)	C07D 277/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01996360 .2**

96 Fecha de presentación : **12.11.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1337234**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Utilización de derivados de ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico como agentes prodescamantes.**

30 Prioridad: **17.11.2000 FR 00 14865**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

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

72 Inventor/es: **Galey, Jean-Baptiste;**
Bernard, Dominique y
Simonetti, Lucie

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 360 204 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de derivados del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico como agentes prodescamantes

5 La invención se relaciona con la utilización, en una composición o para la fabricación de una composición, de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico, estando destinados el derivado o la composición a favorecer la descamación de la piel y/o a estimular la renovación epidérmica y/o a luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

10 La invención se relaciona igualmente con un procedimiento de tratamiento no terapéutico de la piel destinado a favorecer la descamación y/o estimular la renovación epidérmica y/o luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel, consistente en aplicar sobre la piel una composición que contiene al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico.

15 El envejecimiento cutáneo es el resultado de dos procesos distintos e independientes que hacen intervenir factores intrínsecos o extrínsecos.

El envejecimiento intrínseco o cronobiológico corresponde al envejecimiento «normal» o fisiológico ligado a la edad.

20 El envejecimiento extrínseco corresponde al envejecimiento provocado de una manera general por el ambiente y más particularmente al fotoenvejecimiento debido a la exposición al sol, a la luz o a cualquier otra radiación (EP-A2-0.815.840, Kligman, A. M. et al., Journal of Cutaneous Aging and Cosmetic Dermatology, Vol. 1, N°.1, pp. 5-12 (1988)).

25 La presente invención no se interesa más que por el envejecimiento cutáneo intrínseco o fisiológico.

30 El envejecimiento cutáneo en general se traduce por la aparición de arrugas y pequeñas arrugas, por el amarilleamiento de la piel, que desarrolla un aspecto apergaminado acompañado de la aparición de manchas pigmentarias, por la desorganización de las fibras de elastina y de colágeno que conlleva una pérdida de elasticidad, de flexibilidad y de firmeza o por la aparición de telangiectasias.

Los cambios de la piel debidos al envejecimiento intrínseco son la consecuencia de una senescencia genéticamente programada donde intervienen factores endógenos. Este envejecimiento intrínseco se traduce especialmente por una ralentización de la renovación de las células de la epidermis y la aparición de arrugas finas o arrugas pequeñas.

35 Por el contrario, el envejecimiento extrínseco es el resultado, a nivel de la dermis, de la degradación de las fibras de colágeno, que tiene especialmente como consecuencia alteraciones clínicas, tales como arrugas espesas y la formación de una piel fofa y curtida.

40 La descamación es un fenómeno natural ligado al hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en constante regeneración.

45 La epidermis humana está constituida por varios cientos de células en los cuales se encuentran principalmente cuatro tipos de células: los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos, las células de Langerhans y las células de Merkel. El reparto de estas células en varias capas superpuestas explica el carácter estratificado de la epidermis.

50 La epidermis se divide convencionalmente en una capa basal de queratinocitos que constituye la capa germinativa de la epidermis, una capa llamada espinosa constituida por varias capas de células poliédricas dispuestas sobre las células germinativas, una capa llamada granulosa constituida por células aplanadas que contienen inclusiones citoplásmicas distintas, los granos de queratohialina, y finalmente una capa superior llamada capa córnea (o estrato córneo), constituida por queratinocitos en el estadio terminal de su diferenciación, llamados corneocitos. Los corneocitos son células momificadas, anucleadas, que derivan de los queratinocitos y se eliminan por descamación. Esta pérdida en superficie se ve compensada por la migración de la células del cimienta basal hacia la superficie de la epidermis. Se trata de la renovación perpetua de la epidermis. Una eliminación forzada de la capa córnea acelera la renovación y permite luchar contra el envejecimiento cutáneo.

55 Los corneocitos están principalmente compuestos por una matriz fibrosa que contiene citoqueratinas, rodeada de una estructura muy resistente de 15 nm de espesor, llamada envuelta córnea o cornificada. El apilamiento de estos corneocitos constituye la capa córnea, que es responsable de la función de barrera de la epidermis. En el curso del proceso normal de descamación, los corneocitos más superficiales se desprenden de la superficie de la epidermis.

60 Se han descrito estructuras intercelulares derivadas de los desmosomas, llamadas comeosomas o corneodesmosomas, en la capa córnea. Estudios recientes han mostrado su importancia mayor en la cohesión intercorneocitaria, así como en el proceso de descamación.

La corneodesmosina, por otra parte caracterizada en la solicitud EP-A-0.972.042 de la Solicitante, es una proteína de la capa córnea de la epidermis, implicada en la cohesión intercorneocitaria y constitutiva de los corneodesmosomas.

5 En la capa córnea, existe una correlación estrecha entre la disociación celular y la proteólisis de ciertos componentes corneodesmosómicos, como la desmogleína I y la corneodesmosina. Varias proteasas con serina de tipo tripsina o quimotripsina parecen estar implicadas en la proteólisis de los corneodesmosomas, como en particular proteasas de tipo Chymotrypsine-like o Trypsine-like (Lundström A., Egelrud T., J. Invest. Dermatol. 1988, 91: 340-343, y 1990, 84: 216-220).

10 Se conocen en la técnica anterior diversos agentes destinados a luchar contra el envejecimiento cutáneo, particularmente favoreciendo la descamación, es decir, la eliminación de las células «muertas» situadas en la superficie de la capa córnea de la epidermis. Esta propiedad "descamante" se llama también, a menudo erróneamente, propiedad queratolítica.

15 Así, la patente EE.UU. 4.603.146 describe el empleo de ácido retinoico y de sus derivados en composiciones cosméticas con vistas a luchar contra el envejecimiento cutáneo.

20 Por otra parte, numerosas patentes y publicaciones (véase, por ejemplo, la solicitud EP-A-413.528), así como numerosas composiciones cosméticas comerciales, enseñan el empleo de los α -hidroxiácidos, como el ácido láctico, el ácido glicólico o también el ácido cítrico, para tratar el envejecimiento cutáneo.

25 Se conocen finalmente los β -hidroxiácidos y más especialmente el ácido salicílico, así como sus derivados, por sus propiedades descamantes (véanse los documentos WO-A-93/10756 y EE.UU. 4.767.750).

FR-A-2.767.833 se relaciona con una mezcla de polipéptidos, con composiciones que los contienen y con un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a disminuir la cohesión intercorneocitaria, y por lo tanto a favorecer la descamación.

30 No deja de ser cierto que el deseo de conservar un aspecto joven da siempre lugar a la búsqueda incesante de nuevos compuestos y/o de nuevas composiciones que permitan mantener o mejorar el aspecto de la piel.

35 Ciertos principios activos cosméticos son capaces de estimular la degradación de las proteínas del corneodesmosoma y por lo tanto la descamación, sin duda, como se ha visto anteriormente, favoreciendo la actividad de proteasas implicadas en este proceso.

En este orden de ideas, se describió en la solicitud de patente EP-A2-0.852.949 (Shiseido) que derivados de alfa-aminoácidos de tipo glicina favorecen la degradación de la desmogleína (proteína del corneodesmosoma)..

40 Buscando las relaciones estructura molecular/actividad mediante una prueba *in vitro* de degradación corneodesmosómica, la Solicitante ha descubierto ahora de manera sorprendente e inesperada que un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico es capaz de estimular la degradación de la corneodesmosina.

45 Este derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico puede, pues, constituir un excelente principio activo para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

50 El fin de la presente invención es, pues, disponer de nuevas composiciones que contengan un derivado del ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico (también llamado "procisteína") para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

55 En efecto, la utilización de la procisteína fue ya objeto de numerosos estudios y patentes, especialmente con el fin de proteger el organismo contra diferentes estrés. Así, patentes de la universidad Cornell cubren la utilización de la procisteína con fines terapéuticos y como inductor del glutatión (EE.UU. 4.335.210, EE.UU. 4.434.158, EE.UU. 4.438.124 y EE.UU. 4.647.751).

60 Patentes de la sociedad Clintec (EP 501.641, EP 501.637, EP 535.390 y EE.UU. 5.214.062) describen igualmente la utilización de la procisteína para el tratamiento terapéutico de trastornos entre los cuales se pueden citar los trastornos hepáticos, cardíacos y víricos.

Además, se conocen por el documento EP-A-656.201 (patente de la sociedad Free Radical Sciences) otros ésteres del ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico utilizados como precursores de cisteína y en asociación con estimuladores del glutatión para prevenir la caída del cabello y estimular el rebrote de nuevo cabello.

Por otra parte, las propiedades despigmentantes de la procisteína fueron descritas en el documento EP-A-780.120.

El documento EP-A-1.038.515 menciona la utilización de la procisteína:

- 5 - para despigmentar o blanquear la piel, los pelos y/o el cabello,
 - para prevenir la caída del cabello y/o estimular el rebrote del cabello,
 - para prevenir o tratar el fotoenvejecimiento y/o el estrés medioambiental, en particular debido a las propiedades
 antirradicales del ácido L-oxotiazolidino-4-carboxílico,
 - y/o para prevenir o tratar las pieles grasas, por ejemplo en el tratamiento del acné.

10 En cambio, las propiedades prodescamantes del ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico no eran conocidas hasta ahora.

15 Así, que la solicitante sepa, no se describió nunca en la técnica anterior que el ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico sea capaz de estimular la degradación de la corneodesmosina y pueda por lo tanto constituir un excelente principio activo para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco.

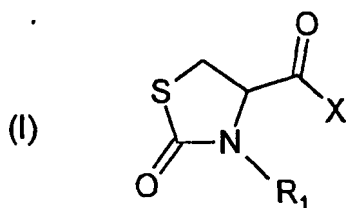
20 Además, numerosas patologías cutáneas se caracterizan por la producción de una capa córnea espesa y por una descamación anormal, es decir, por una hiperqueratosis. Ésta puede sobrevenir sobre cualquier territorio anatómico cutáneo y en contextos clínicos muy variados. Su substrato fisiopatológico y su causa son variados.

A modo de ejemplos, se pueden citar:

- 25 - la xerosis (o sequedad cutánea),
 - las ictiosis,
 - la psoriasis,
 - ciertas lesiones tumorales benignas o malignas,
 - las hiperqueratosis provocadas por una reacción.

30 Así, el ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico es capaz de estimular la degradación de la corneodesmosina y puede constituir, por lo tanto, un excelente principio activo para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y de este modo tratar las patologías cutáneas que se caracterizan por la producción de una capa córnea espesa y por una descamación anormal.

35 La invención tiene, pues, como primer objeto la utilización del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico, que responde a la fórmula (I) siguiente:



40 en la cual:
 X representa un radical -OH y R₁ representa un átomo de hidrógeno,
 en una composición cosmética que contiene un medio fisiológicamente aceptable, como agente destinado a favorecer la descamación de la piel y/o a estimular la renovación epidérmica, y por lo tanto ventajosamente a luchar
 45 contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

La invención se relaciona igualmente con el uso de los isómeros ópticos y/o geométricos del derivado de fórmula (I), solos o en mezcla en cualquier proporción, así como con las sales fisiológicamente aceptables de este derivado.

50 Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con la piel, las mucosas, las uñas, el cuero cabelludo y el cabello.

Por supuesto, según la invención, los derivados del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) pueden ser utilizados solos o en mezcla y en cualquier proporción.

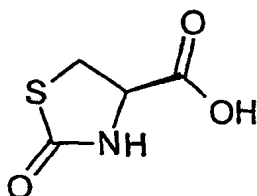
55 En lo que sigue del texto, se entiende que el término derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) designa los derivados antes descritos, de origen natural o sintético, total o parcialmente purificados, o cualquier preparación que los contenga.

Por origen natural, se entiende un derivado extraído de material natural en el cual se encuentra presente. Por origen sintético, se entiende un derivado preparado por síntesis química o por biotecnología.

5 La expresión "total o parcialmente purificados" significa aquí que, durante su síntesis o con respecto a su estado natural (planta o células frescas o desecadas), el derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) en la composición de la invención ha sido concentrado y/o ha sido liberado, respectivamente, de al menos una parte de los productos de reacción secundarios procedentes de su síntesis o de al menos una parte de los otros constituyentes de la planta. El objeto de la invención se relaciona con la utilización de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica o dermatológica que contiene un medio fisiológicamente aceptable, estando destinada dicha composición a favorecer la descamación de la piel y/o a estimular la renovación epidérmica, y por lo tanto ventajosamente a luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

15 Otro objeto de la invención se relaciona con la utilización de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica o dermatológica que contiene un medio fisiológicamente aceptable, estando destinada dicha composición a tratar las patologías cutáneas que se caracterizan por la producción de una capa córnea espesa y por una descamación anormal, particularmente la xerosis o sequedad cutánea, las ictiosis, la psoriasis, las lesiones tumorales benignas o malignas y las hiperqueratosis provocadas por una reacción.

20 Entre los derivados de fórmula (I) utilizados según la invención, se prefiere muy en particular la procisteína o ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico, que responde a la fórmula siguiente:



25 La cantidad de derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) utilizable según la invención depende evidentemente del efecto buscado y debe estar en una cantidad eficaz para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco.

30 A modo de ejemplo, la cantidad de derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) utilizable según la invención puede ir, por ejemplo, del 0,01% al 50% y preferentemente del 0,1% al 10% del peso total de la composición.

35 Teniendo en cuenta su buena solubilidad en agua (superior al 4%) y en etanol (superior al 10%), la procisteína proporciona la ventaja adicional de ser fácilmente formulable al 1% en un gran número de formulaciones cosméticas de tipo emulsiones Ag/Ac y Ac/Ag, liposomas u oleosomas, a condición de mantener el pH entre 5 y 8.

La composición puede estar destinada a una aplicación cosmética o farmacéutica, particularmente dermatológica.

40 La composición puede ser ingerida, inyectada o aplicada sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo), el cabello, las uñas o las mucosas (bucal, malar, gingival, genital o conjuntiva).

Según el modo de administración, la composición puede presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas, particularmente en cosmetología.

45 Una composición preferida es una composición cosmética destinada a una aplicación tópica.

50 Para una aplicación tópica sobre la piel, la composición utilizable según la invención puede tener la forma especialmente de 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 (Ac/Ag) o a la inversa (Ag/Ac), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda del tipo crema o gel acuosos o anhidros, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

55 La composición utilizable según la invención puede también ser una composición para cuidados capilares, y especialmente un champú, una loción para marcar el pelo, una loción de tratamiento, una crema o un gel fijador, una composición de tinción (especialmente tinción de oxidación) eventualmente en forma de champús colorantes,

lociones reestructurantes para el cabello, una composición de permanente (especialmente una composición para el primer tiempo de una permanente), una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario, etc.

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

10 Estas composiciones constituyen especialmente cremas de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquilladoras, cremas de base de maquillaje, cremas antisolares),
 15 bases de maquillaje fluidas, leches desmaquilladoras, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después del sol, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza, lociones antisolares, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorantes que contienen un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, composiciones contra las picaduras de insectos, composiciones analgésicas, composiciones para tratar ciertas enfermedades de la piel, como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes o los pruritos severos.

Las composiciones utilizables según la invención pueden consistir igualmente en preparaciones sólidas constitutivas de jabones o de pastillas de limpieza.

20 Las composiciones utilizables según la invención pueden también estar acondicionadas en forma de una composición para aerosol que incluye igualmente un agente propulsor bajo presión.

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

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

35 De forma conocida, la composición cosmética puede contener igualmente adyuvantes habituales en el ámbito cosmético, tales como los gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, los aditivos hidrofílicos o lipofílicos, los conservantes, los antioxidantes, los solventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el ámbito cosmético, y por ejemplo del 0,01% al 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas lipídicas.

40 Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites vegetales (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de Purcellin), los aceites o ceras siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropoliéteres) y las ceras de abeja, de carnauba o de parafina. Se pueden añadir a estos
 45 aceites alcoholes grasos y ácidos grasos (ácido esteárico).

Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/estearato de glicol vendida bajo la denominación de Tefose[®] 63 por la sociedad Gattefosse.

50 Como solventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente el etanol y el isopropanol, y el propilenglicol.

55 Como gelificantes hidrofílicos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbómeros), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipofílicos, se pueden citar las arcillas modificadas, como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos, como los estearatos de aluminio, y la sílice hidrofóbica, la etilcelulosa y el polietileno.

60 Las composiciones utilizables según la invención pueden contener otros principios activos hidrofílicos, como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales y los hidroxiácidos.

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

derivados.

Las composiciones utilizables según la invención pueden asociar al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) con otros agentes activos. Entre estos agentes activos, se pueden citar a modo de ejemplo:

- 5
- los agentes moduladores de la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, tales como el ácido retinoico y sus isómeros, el retinol y sus ésteres, la vitamina D y sus derivados, los estrógenos tales como el estradiol, el ácido cójico o la hidroquinona;
- 10
- los antibacterianos, tales como el fosfato de clindamicina, la eritromicina o los antibióticos de la clase de las tetraciclinas;
 - los antiparasitarios, en particular el metronidazol, el crotamitón o los piretrinoides;
- 15
- los antifúngicos, en particular los compuestos pertenecientes a la clase de los imidazoles, tales como el econazol, el ketoconazol o el miconazol o sus sales, los compuestos poliénicos, tales como la anfotericina B, los compuestos de la familia de las alilaminas, tales como la terbinafina, o también el octopirox;
- 20
- los agentes antivíricos, tales como el aciclovir;
 - los agentes antiinflamatorios esteroideos, tales como la hidrocortisona, el valerato de betametasona o el propionato de clobetasol, o los agentes antiinflamatorios no esteroideos, como por ejemplo el ibuprofeno y sus sales, el diclofenaco y sus sales, el ácido acetilsalicílico, el acetaminofeno o el ácido glicirrónico;
- 25
- los agentes anestésicos, tales como el clorhidrato de lidocaína y sus derivados;
 - los agentes antipruriginosos, como la tenaldina, la trimeprazina o la ciproheptadina;
- 30
- los agentes que actúan sobre el brillo de la tez favoreciendo la renovación y la descamación (agentes queratolíticos), tales como los ácidos α - y β -hidroxicarboxílicos o β -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 manera general los ácidos de frutas, y el ácido 5-n-octanoilsalicílico;
- 35
- los agentes antirradicales libres, tales como el α -tocoferol o sus ésteres, las superóxido dismutasas, ciertos quelantes de metales o el ácido ascórbico y sus ésteres;
 - los antiseborreicos, tales como la progesterona;
- 40
- los anticaspa, como el octopirox o la piritiona de zinc;
 - los antiacneicos, como el ácido retinoico o el peróxido de benzoílo.

45 A la lista anterior se pueden añadir igualmente otros compuestos, a saber, por ejemplo, el diazóxido, la espiroxazona, fosfolípidos como la lecitina, los ácidos linoleico y linoléico, el ácido salicílico y sus derivados descritos en la patente francesa FR 2.581.542, como los derivados del ácido salicílico portadores de un radical alcanóilo de 2 a 12 átomos de carbono en la posición 5 del anillo bencénico, ácidos hidroxicarboxílicos o cetocarboxílicos y sus ésteres, lactonas y sus sales correspondientes, la antralina, carotenoides o los ácidos eicosatetraenoico y eicosatrienoico o sus ésteres y amidas.

50 Así, según un modo particular, la composición utilizada según la invención incluye igualmente al menos un agente seleccionado entre los agentes antibacterianos, los antiparasitarios, los antifúngicos, los antivíricos, los antiinflamatorios, los antipruriginosos, los anestésicos, los queratolíticos, los antirradicales libres, los antiseborreicos, los anticaspa, los antiacneicos y/o los agentes moduladores de la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, los extractos de origen vegetal, marino o bacteriano o sus mezclas.

55 También se puede contemplar que la composición utilizada según la invención que contiene al menos un derivado de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente esté en forma de liposomas, tal como se describe especialmente en la solicitud de patente WO 94/22468, depositada el 13 de octubre de 1994 por la sociedad Anti Cancer Inc.

60 Según otro aspecto, la composición comprende al menos la asociación de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico que responde a la fórmula (I) y de al menos otro agente prodescamante.

Los otros agentes prodescamantes son agentes prodescamantes reconocidos por sus propiedades hidratantes y/o que actúan sobre el brillo de la tez favoreciendo la renovación y la descamación (agentes queratolíticos).

5 Los otros agentes prodescamantes reconocidos por sus propiedades hidratantes son seleccionados entre el glicerol y la urea y sus derivados, el ácido pirrolidino-carboxílico y las sales de amonio del ácido láctico.

10 Los otros agentes prodescamantes que actúan sobre el brillo de la tez favoreciendo la renovación y la descamación (agentes queratolíticos) son seleccionados entre los hidroxiácidos, en particular los ácidos α - y β -hidroxicarboxílicos o β -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 en general los ácidos de frutas, y el ácido 5-n-octanoilsalicílico.

15 Según aún otro aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de tratamiento no terapéutico de la piel destinado a favorecer la descamación de la piel y/o a estimular la renovación epidérmica, caracterizado por aplicar sobre la piel una composición cosmética que contiene al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

20 La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento no terapéutico para luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco, caracterizado por aplicar sobre la piel una composición cosmética que contiene al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

25 La invención tiene también por objeto un procedimiento para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y por lo tanto luchar contra el envejecimiento cutáneo en una persona que tenga una descamación de la piel anormalmente baja y/o una renovación epidérmica anormalmente baja, consistente en la aplicación tópica sobre la piel de una cantidad eficaz de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

30 La invención tiene también por objeto un procedimiento para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica en una persona que tenga una producción de capa córnea espesa y una descamación anormal, consistente en la aplicación tópica sobre la piel de una cantidad eficaz de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

35 La invención es ilustrada con más detalle en los ejemplos siguientes. Estos ejemplos no sabrían limitar en modo alguno el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Método de evaluación de la descamación por medición de la degradación de las corneodesmosinas.

40 Se estudia en este ejemplo la capacidad de derivados del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) según la invención para favorecer la descamación por la degradación de las corneodesmosinas.

45 La corneodesmosina es uno de los marcadores mayoritarios de la descamación a nivel del corneodesmosoma. Se estudia en inmunoblot tras separación por electroforesis y transferencia a membrana. Después de un marcaje específico con el anticuerpo monoclonal G36-19, se revela por quimioluminiscencia. El anticuerpo monoclonal murino G36-19 es específico de la corneodesmosina; forma parte de una serie de anticuerpos dirigidos contra antígenos de diferenciación epidérmica, producidos tras inmunización de un ratón con un homogeneizado de capa córnea plantar humana, y luego caracterizados (Serre G. et al., J. Invest. Dermatol. 1991; 97(6):1061-72).

50 Se efectúan decapados con barniz sobre la parte baja de piernas de voluntarios (modificación del procedimiento de Lundström A. y Egelrud T., Acta Derm. Venereol. (stockh) 71, 471-474, 1991). Se sumergen las láminas de nilón-barniz asociadas a los corneocitos en acetona a razón de 1 ml/cm² con el fin de desprender los corneocitos. Se filtra la mezcla y se aclara después tres veces con el mismo volumen de acetona, con el fin de eliminar cualquier traza de barniz. Finalmente, se seca la mezcla a vacío: se obtienen entonces polvos acetónicos de estrato córneo.

55 Se alicuotan los polvos acetónicos por 1 mg. Se añaden 100 μ l de las soluciones acuosas que contienen un 2% de principio activo ajustadas a un pH de 8,0. Se preparan controles sin principio activo en las mismas condiciones. Se estudian dos tiempos de incubación: t=0 y t=17 h. En este último caso, la incubación tiene lugar a 30°C bajo agitación.

60 Tras la incubación, se centrifugan las mezclas durante 10 min. a 10.000 g. Se elimina el sobrenadante y se reemplaza por 100 μ l de tampón de Laemmli 0,0625 M Tris/HCl a pH 6,8, 2% de SDS, 200 mM de DTT y 10% de glicerol, que permite la extracción de las proteínas. Se lleva la mezcla a ebullición durante 10 min. a 100°C y se tritura luego en el Potter. Se centrifuga la mezcla durante 10 min. a 10.000 g y se recoge luego el sobrenadante. Contiene las proteínas del corneodesmosoma.

Se miden las proteínas totales según el método de Bradford (kit Biorad). Esto permite un ajuste a 0,6 mg/ml de las muestras y una comparación real de los tratamientos.

5 Se separan las muestras, así como un patrón de bajo peso molecular Rainbow (Amersham Pharmacia Biotech) a 1/3 por electroforesis en gel al 12% de acrilamida durante ½ h a 100 V y luego 1 h a 200 V. Tras la electroforesis, se transfieren las proteínas a membrana Immobilon-P (Millipore) durante 3 h a 60 V. Se incuba entonces la membrana dos veces durante 15 min. en tampón TBS-TL: Tris 25 mM, 0,15 M de NaCl a pH 7,2, 0,05% de Tween 20 y 0,5% de leche descremada en polvo con el fin de bloquear los sitios no específicos. Se realiza la incubación con el anticuerpo G36-19 a 1/12500 durante la noche a 4°C. Después de dos lavados de 5 min. en TBS-TL, se incuba la membrana con un anticuerpo de cabra anti-ratón IG(H+L) conjugado a peroxidasa (Biorad) a 1/4000 durante 1 h 30 a temperatura ambiente. Después de varios lavados de 5 min. en TBS-TL y luego TBS (sin leche ni Tween), se incuba la membrana durante 1 min. en 10 ml de reactivo ECL (Amersham Pharmacia Biotech). Se mide la quimioluminiscencia de las bandas de corneodesmosina con el FluorS Multimager (Biorad). Se cuantifican las bandas de 33 y 46 kD con el logicial Quantity-one (Biorad).

15 En la tabla siguiente se resumen los resultados de este estudio:

Efecto del ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico (procisteína) sobre la degradación de las corneodesmosinas	
Molécula estudiada	Porcentaje de aumento de la degradación de las corneodesmosinas
Control	0%
Procisteína	77%

20 El control corresponde a un patrón preparado con el tampón de solubilización sin principio activo en las mismas condiciones de la prueba. Este control tiene en cuenta la degradación natural de las corneodesmosinas que tiene lugar en el curso de la incubación.

Se ve claramente que la procisteína favorece la degradación de las corneodesmosinas.

25 **Ejemplo 2:** Composiciones

Crema prodescamante para la cara

30	- Ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico	2,00%
	- Estearato de sodio	3,00%
	- Aceite de vaselina	6,00%
	- Alquilparabén	0,05%
	- Sorbato de potasio	10,00%
	- Alcohol estearílico	1,00%
35	- Perfume	1,00%
	- Agua	csp 100,00%

Crema prodescamante para el cuerpo

40	- Ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico	5,0%
	- Aceite de jojoba	13,0%
	- Cera de sipol	6,0%
	- Palmitato de isopropilo	2,0%
	- Glicerol	15,0%
45	- Alquilparabén	0,5%
	- Perfume	1,0%
	- Agua	csp 100,0%

Crema de cuidado prodescamante

50	- Ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico	1%
	- Polietilenglicol 50 oxietilenado	3%
	- Monoestearato de diglicerilo	3%
	- Aceite de vaselina	24%
55	- Alcohol cetílico	5%

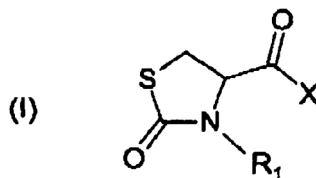
ES 2 360 204 T3

	- Agua	csp	100%
	Crema de cuidado descamante para el cuerpo		
5	- Ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico		0,5%
	- Cera de sipol		6,0%
	- Monoestearato de glicerilo		1,5%
	- Estearato de sodio		0,8%
	- Aceite de vaselina		6,0%
	- Palmitato de isopropilo		2,0%
10	- Glicerol		15,0%
	- Perfume		0,3%
	- Agua	csp	100,0%
	Crema de cuidado prodescamante		
15	- Ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico		0,50%
	- Aceite de jojoba		13,00%
	- Alquilparabén		0,05%
	- Sorbato de potasio		0,30%
20	- Ciclopentadimetilsiloxano		10,00%
	- Alcohol estearílico		1,00%
	- Ácido esteárico		4,00%
	- Estearato de polietilenglicol		3,00%
	- Vitamina E		1,00%
25	- Glicerol		3,00%
	- Agua	csp	100,00%

REIVINDICACIONES

1. Utilización de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico que responde a la fórmula (I) siguiente:

5



en la cual:

X representa un radical -OH y R₁ representa un átomo de hidrógeno, así como sus sales fisiológicamente aceptables y sus isómeros ópticos y/o geométricos,

10 en una composición cosmética que contiene un medio fisiológicamente aceptable, como agente destinado a favorecer la descamación de la piel y/o a estimular la renovación epidérmica.

2. Utilización según la reivindicación anterior, **caracterizada por** estar destinados el derivado o la composición a luchar contra el envejecimiento intrínseco de la piel.

15

3. Utilización de al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico que responde a la fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de una composición farmacéutica o dermatológica que contiene un medio fisiológicamente aceptable, estando destinada dicha composición a tratar las patologías cutáneas que se **caracterizan por** la producción de una capa córnea espesa y por una descamación anormal.

20

4. Utilización según la reivindicación 3, **caracterizada por** seleccionar las patologías cutáneas entre la xerosis o sequedad cutánea, las ictiosis, la psoriasis, las lesiones tumorales benignas o malignas y las hiperqueratosis provocadas por una reacción.

25 5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** utilizar el derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) en una cantidad que va del 0.01% al 50% del peso total de la composición.

30 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** utilizar el derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) en una cantidad que va del 0,1% al 10% del peso total de la composición.

35 7. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** incluir la composición además al menos un agente activo seleccionado entre los agentes antibacterianos, los antiparasitarios, los antifúngicos, los antivíricos, los antiinflamatorios, los antipruriginosos, los anestésicos, los agentes que actúan sobre el brillo de la tez favoreciendo la renovación y la descamación, los antirradicales libres, los antiseborreicos, los anticaspa, los antiacneicos y/o los agentes moduladores de la diferenciación y/o la proliferación y/o la pigmentación cutánea, los extractos de origen vegetal, marino o bacteriano o sus mezclas.

40 8. Procedimiento de tratamiento no terapéutico para luchar contra el envejecimiento cutáneo intrínseco, **caracterizado por** aplicar sobre la piel una composición cosmética que contiene al menos un derivado del ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación 1.