

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 915**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/42** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2005 E 05292332 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 1674072**

54 Título: **Utilización de compuestos de urea para luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo**

30 Prioridad:

**04.11.2004 FR 0411783**

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

**10.09.2014**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, RUE ROYALE  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**BERNARD, DOMINIQUE y  
SIMONETTI, LUCIE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 492 915 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 compuestos de urea para luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo

La presente invención se refiere a la utilización de al menos un compuesto de urea hidroxilado para luchar contra los signos particulares del envejecimiento de la piel y de las mucosas.

5 Las mujeres, incluso los hombres, tienden actualmente a querer parecer jóvenes el mayor tiempo posible y buscan, por consiguiente, atenuar las marcas del envejecimiento de la piel, que se traducen en particular por unas arrugas y patas de gallo, un adelgazamiento de la epidermis y/o un aspecto de la piel flácida y marchita. En este sentido, la publicidad y la moda presentan productos destinados a conservar el mayor tiempo posible una piel radiante y sin arrugas, síntomas de una piel joven, tanto más cuanto que el aspecto físico actúa sobre el psiquismo y/o la moral.

10 La piel humana está constituida de dos compartimentos, uno superficial, la epidermis, y otro profundo, la dermis que interactúan. La epidermis humana natural está compuesta principalmente de tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye, debido a sus funciones propias, al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel, en particular el papel de protección del organismo de las agresiones externas denominada "función barrera". La epidermis está  
 15 convencionalmente dividida en una capa basal de queratinocitos que constituye la capa germinativa de la epidermis, una capa denominada espinosa constituida de varias capas de células poliédricas dispuestas sobre las capas germinativas, de una a tres capas denominadas granulosa constituidas de células aplanadas que contienen unas inclusiones citoplásmicas distintas, los gránulos de queratohialina y finalmente la capa córnea (o *stratum corneum*), constituida de un conjunto de capas de queratinocitos en la fase terminal de su diferenciación denominados corneocitos. Los corneocitos son unas células anucleadas principalmente constituidas de una material fibrosa que contiene unas citoqueratinas, rodeada de una envoltura córnea.

La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento nutricio. Está principalmente constituida de fibroblastos y de una matriz extracelular compuesta mayoritariamente de colágeno, de elastina y de una sustancia, denominada sustancia fundamental. Estos componentes son sintetizados por los fibroblastos.  
 25 También se encuentran en ella unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Está igualmente atravesada por vasos sanguíneos y fibras nerviosas. La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermo-epidérmica.

Hay permanentemente en la epidermis una producción de nuevos queratinocitos para compensar la pérdida continua de células epidérmicas a nivel de la capa córnea.

30 Sin embargo, durante el envejecimiento, la proliferación y la diferenciación epidérmica pueden ser perturbadas de manera fisiológica, y se puede observar una tendencia al desequilibrio entre estos dos mecanismos.

Además, se ha demostrado un declive del sistema proteasoma con la edad (Friguet *et al.*, 2002, Scientific World Journal). Esto puede estar en parte relacionado a una acumulación de proteínas oxidadas, por lo tanto a una disfunción celular (Dunlop, Rodgers *et al.* 2002; Szweda, Friguet *et al.* 2002). Para subsanar esta deficiencia, sería  
 35 por lo tanto deseable una estimulación de las actividades.

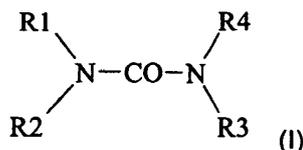
Se ha avanzado que la reserva de aminoácidos libres del estrato córneo disminuía con el estado de sequedad cutánea (Tanaka, Okada *et al.* 1998) que está amplificado en las pieles maduras. Estos aminoácidos tienen como origen la proteólisis de la filagrina. Se puede por lo tanto naturalmente compensar esta deficiencia de proteólisis de la filagrina por una estimulación de las actividades proteásicas de degradación de esta proteína.

40 Finalmente, la maduración de la EC (envoltura córnea) que puede ser alterada con la edad está bajo el control de actividades transglutaminasas en sí mismas activadas por una proteólisis de un precursor; la activación de proteasas implicadas en este proceso sería por lo tanto útil.

Por lo tanto, es siempre deseable disponer de nuevos medios para luchar contra uno o más de estos fenómenos a fin de prevenir, retrasar o disminuir los signos relacionados con el envejecimiento de la piel o de las mucosas.

45 De manera inesperada, se ha encontrado que unos derivados de la urea presentan una actividad de estimulación de las proteasas de la piel.

Es por ello que la presente invención tiene por objeto la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) siguiente



en la que:

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener de 1 a 5 grupos hidroxilos, o al menos uno de los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> representan un grupo hidroxialquilo,

así como sus sales, sus solvatos, y sus isómeros,

en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, como agente para prevenir y/o disminuir los signos del envejecimiento de la piel y/o de las mucosas.

10 Los compuestos de fórmula (I), sus sales, sus solvatos y/o sus isómeros serán en particular útiles como agente para reparar o luchar contra el envejecimiento de la piel, ya sea fotoinducido o cronológico, o para reducir las pigmentaciones actínicas.

Para los compuestos de fórmula (I):

- preferentemente R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

15 - preferiblemente R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que comprende de 1 a 5 grupos hidroxilos, en particular 1 grupo hidroxilo, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan un átomo de hidrógeno;

- más preferiblemente, R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que comprende 1 grupo hidroxilo y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan un átomo de hidrógeno.

Entre los grupos alquilo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y terc-butilo.

20 Entre los grupos hidroxialquilo, se prefieren los que contienen un solo grupo hidroxilo y en particular los grupos hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo.

Entre las sales, se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bórico. Se pueden citar también las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o varios grupos ácidos carboxílico, sulfónico o fosfónico. Puede tratarse de ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o también de ácidos aromáticos.

25 Estos ácidos pueden comprender, además, uno o varios heteroátomos seleccionados entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se pueden citar en particular el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido tereftálico, el ácido cítrico y el ácido tártrico.

30 Por solvato, se entiende una mezcla estequiométrica de dicho compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de agua o de disolvente orgánico, siendo tal mezcla procedente de la síntesis del compuesto de fórmula (I).

Como compuestos de fórmula (I) preferidos, se pueden citar la N-(2-hidroxietil)-urea; la N-(2-hidroxipropil)-urea; la N-(3-hidroxipropil)-urea; la N-(2,3-dihidroxipropil)-urea; la N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)-urea; la N-metil-N-(1,3,4,5,6-pentahidroxi-2-hexil)-urea; la N-metil-N'-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-urea; la N-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-urea; la N-(1,3-dihidroxi-2-propil)-urea; la N-(tris-hidroximetil-metil)-urea; la N-etil-N'-(2-hidroxietil)-urea; la N,N-bis-(2-hidroxietil)-urea; la N,N'-bis-(2-hidroxietil)-urea; la N,N-bis-(2-hidroxipropil)-urea; la N,N'-Bis-(2-hidroxipropil)-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxietil)-N'-(2-hidroxietil)-urea; la N-terc-Butil-N'-(2-hidroxietil)-N'-(2-hidroxipropil)-urea; la N-(1,3-dihidroxi-2-propil)-N'-(2-hidroxietil)-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxietil)-N',N'-dimetil-urea; la N,N,N',N'-tetrakis-(2-hidroxietil)-urea; la N',N'-Bis-(2-hidroxietil)-N',N'-bis-(2-hidroxipropil)-urea; y sus mezclas.

40 Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) es la N-(2-hidroxietil)-urea.

Los compuestos de fórmula (I) son unos compuestos conocidos y descritos en particular en la solicitud DE-A-2703185. Entre estos, la N(2-hidroxietil)-urea está además disponible en el comercio, en forma de mezcla al 50% en peso en agua, de la compañía NATIONAL STARCH bajo la denominación comercial de Hydrovance<sup>®</sup>. Sin embargo, en conocimiento de la solicitante, estos compuestos no se han propuesto jamás para estimular sus actividades proteolíticas y luchar contra los signos del envejecimiento.

El compuesto de fórmula (I) puede, en particular, estar presente en la composición según la invención en una cantidad que va del 0,1 al 50% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente que va del 0,1% al 20% en peso, y preferiblemente que va del 0,1 al 10% en peso.

5 Un medio fisiológicamente aceptable es, según la invención, un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, compatible con la piel, las mucosas, las uñas y/o el cabello.

Las composiciones según la invención pueden ser aplicadas sobre las uñas, el cabello y más particularmente sobre la piel y las mucosas. Se trata preferentemente de un medio cosméticamente aceptable, es decir que presenta un color, un olor y un tacto agradable y que no generan incomodidad inaceptable.

10 Las composiciones son preferentemente unas composiciones o productos cosméticos. Por "producto cosmético, se entiende en particular cualquier sustancia o preparación destinada a ser puesta en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y las mucosas bucales para, exclusiva o principalmente, limpiarlos, perfumarlos, modificar el aspecto y/o corregir los olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado (directiva cosmética 76/768/CEE modificada).

15 Las composiciones que contienen un derivado de fórmula (I) según la invención son particularmente ventajosas para actuar sobre uno o más mecanismos epidérmicos tales como la degradación de proteína(s), la activación de enzima(s), y/o la regulación del fenómeno de diferenciación/proliferación epidérmica.

20 El compuesto de fórmula (I) o las composiciones que lo contienen serán particularmente útiles para estimular la actividad de las enzimas proteolíticas del estrato córneo, y por lo tanto combatir los trastornos asociados a una disminución de la actividad de estas enzimas relacionada con la edad. Estas enzimas se seleccionan en particular del grupo que comprende:

\* unas proteasas de serina tales como SCCE, SCTE, la matriptasa MT-SP1, las "proprotein convertasas" o la PEP1 ("profilaggrin endoproteinasa 1");

\* unas proteasas de ácido aspártico tales como las catepsina D, E o la SASPasa (Locuslink 151516);

25 \* unas proteasas de cisteína tal como las catepsina B, H, L, L2, las calpaínas o la caspasa 14;

\* unas metaloproteasas tal como la MMP19 o las carboxipeptidasas.

30 Las proteasas se caracterizaron durante mucho tiempo como unas enzimas de degradación no específicas, asociadas al catabolismo de las proteínas. Sin embargo, está cada vez más claro que la proteólisis puede representar un mecanismo final de control de ciertos procesos biológicos que controlan, por ejemplo, una localización particular, la activación o inactivación de otras enzimas, de citoquinas, de hormonas, de factores de crecimiento, la conversión de agonistas o antagonistas, etc.

35 Las proteasas modulan por lo tanto directamente unos procesos biológicos esenciales, tales como la replicación del ADN, la progresión del ciclo celular, la proliferación, la diferenciación y la migración celular, la morfogénesis, la apoptosis. Las proteasas y su regulación son en algunos puntos claves de la fisiología epidérmica. Diferentes proteasas que pertenecen a casi todas las clases de proteasas conocidas están asociadas a la diferenciación epidérmica y son unos elementos de regulación importantes.

Según la invención, se puede así luchar contra la deficiencia del sistema proteasoma estimulando las actividades de sus proteasas. Se puede mejorar la degradación de las proteínas oxidadas y/o mejorar la maduración de la envoltura córnea en una piel y/o unas mucosas maduras.

40 En particular, los compuestos de fórmula (I) o las composiciones que los contienen serán útiles para estimular la actividad de al menos una proteasa ácida del estrato córneo. Se tratará en particular de las proteasas de ácido aspártico, tales como las descritas en la solicitud WO 04/007548.

45 Los compuestos de fórmula (I) son también útiles según la invención para activar las enzimas de activación de las transglutaminasas, y por lo tanto favorecer la escisión del precursor inactivo en forma activa de las transglutaminasas.

50 Según la invención, los derivados de urea de fórmula (I) son así útiles como agente para regular la diferenciación epidérmica, en particular en una piel madura y/o favorecer la degradación de la filagrina e inhibir la disminución de la cantidad de aminoácidos libres en el estrato córneo relacionada con la edad. La invención comprende también la utilización de tales compuestos para disminuir la acumulación de proteínas anormales relacionadas con el envejecimiento.

De manera general, cualquier composición de la invención puede ser ingerida, inyectada o aplicada sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo) o sobre las mucosas (bucal, malar, gingival, genital, conjuntival, etc.)

Preferentemente, una composición de la invención se aplica sobre la piel o las mucosas.

Según el modo de administración considerado, puede presentarse en cualquier forma galénica normalmente utilizadas.

5 Para una aplicación tópica sobre la piel, la composición puede tener la forma en particular de soluciones acuosas u oleosas o de dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda de tipo crema o gel acuoso o anhidro, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersión vesiculares de tipo iónica y/o no iónica o de espumas. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

10 Para la inyección, la composición puede presentarse en forma de lociones acuosas, oleosas o en forma de sueros. Para los ojos, puede presentarse en forma de gotas y para la ingestión, puede presentarse en forma de cápsulas, de gránulos, de jarabe o de comprimidos.

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

15 En el campo de la cosmética, estas composiciones constituyen en particular unas cremas de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado facial, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de base de maquillaje, crema anti-solares), unas bases de maquillaje fluidas, una leche desmaquillante, una leche corporal de protección o de tratamiento, una leche anti-solar, unas lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, tal como unas  
20 lociones de limpieza, unas lociones anti-solares, unas lociones de bronceado artificial, unas composiciones para el baño, unas composiciones desodorizantes que comprenden un agente bactericida, unos geles o lociones para después del afeitado, unas cremas depilatorias, unas composiciones contra las picaduras de insectos, unas composiciones antidolor, unas composiciones para tratar ciertas enfermedades de la piel como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes y los pruritos severos.

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

Las composiciones pueden también estar envasadas en forma de composición para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión.

30 Una composición según la invención puede también ser una composición para los cuidados del cuero cabelludo, y en particular un champú, una loción de marcado, una loción tratante, una crema o un gel de peinado, una composición de tinte (en particular tintes de oxidación) eventualmente en forma de champús colorantes, de lociones reestructurantes para el cabello, una composición de permanente (en particular una composición para la primera fase de una permanente), una loción o un gel anticaída, un champú anti-parasitario, anticaspas.

35 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de aproximadamente el 5% al 80% en peso, y preferentemente de aproximadamente el 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 se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo 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  
40 contener unas vesículas lipídicas.

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

45 De manera conocida, la composición cosmética puede también contener unos adyuvantes habituales en el campo de la cosmética, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbentes de olores y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el campo cosmético, y por ejemplo varían de aproximadamente el 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.

50 Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceite vegetales (fracción líquida de la manteca de karité, aceite de girasol), los aceites animales (perhidroescualeno), los aceites de síntesis (aceite de purcelina) los aceites o ceras siliconados (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéteres), las ceras de abeja, de carnauba o parafina. Se puede añadir a estos aceites unos alcoholes grasos y unos ácidos grasos (ácido esteárico). Como emulsionantes utilizables en la invención, se puede citar por ejemplo el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla PEG-6/PEG-32/estearato de glicol  
55 vendida bajo la denominación de Tefose® 63 por la compañía Gattefosse.

Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, en particular el etanol y el isopropanol y el propilenglicol.

5 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (Carbomer®), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilato/alquilacrilato, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice hidrófoba, la etilcelulosa y el polietileno.

10 Según uno de los modos de realización de la invención, se asocia al menos un compuesto de fórmula (I) o sus derivados tales como se describen en lo anterior, como agente para luchar contra los signos del envejecimiento de la piel y/o de las mucosas, con al menos un agente que estimula la síntesis de ciertas macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas, y/o al menos un agente que inhibe su degradación, y/o al menos un agente que estimula la proliferación de los fibroblastos y/o de los queratinocitos y/o al menos un agente que estimula la diferenciación de los queratinocitos.

15 En efecto, puede ser ventajoso combinar la actividad de estimulación de la actividad de proteasas del estrato córneo por los compuestos de fórmula (I) según la invención con la inhibición de ciertas enzimas proteolíticas, en particular activas a nivel de la dermis y que pueden tener una actividad nefasta para el mantenimiento de las propiedades de la piel. Es asimismo ventajoso reforzar la actividad sobre la diferenciación y la función de barrera de los agentes según la invención por unos agentes que modulan la diferenciación y/o la proliferación de las células de la piel.

20 Entre los principios activos que estimulan las macromoléculas de la dermis o que impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

- bien sobre la síntesis del colágeno, tales como los extractos de *Centella asiatica*; los asiaticosidos y derivados; el ácido ascórbico o vitamina C y sus derivados, tales como el ascorbil glucósido (vendido por la compañía Hayashibara; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el palmitoilo de tripéptido glicina-histidina-lisina vendido bajo la denominación de «Biopeptide CL» por la compañía SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Phytokine®; los extractos de fibras de soja, tal como el vendido bajo la denominación de «Raffermine» por la compañía SILAB; las hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos; el palmitoilo de pentapéptido lisina, treonina-treonina-lisina-serina vendido en particular bajo la denominación de «MATRIXYL» por la compañía SEDERMA; el dimetilaminoetanol; los extractos de rizoma de *Bupleurum Chinensis*, tales como los vendidos bajo las denominaciones de «PLEURIMINCYL», «LIPOCARE» por la compañía SEDERMA; los hidrolizados de proteína de trigo acilados, en particular por un grupo palmitoilo, tal como el vendido bajo la denominación de «LIPACID PVB» por la compañía SEPPIC; la creatina; la coenzima Q10; el retinol, la dipalmitoilhidroxiprolina, en particular comercializado por la compañía SEPPIC bajo la denominación de «SEPIILIFT DPHP», los extractos de trébol rojo (*trifolium pratense*) que contienen unas isoflavonas;

35 - o bien sobre la síntesis de elastina, tales como el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®; y el extracto de alga *Macrocystis pyrifera* comercializado por la compañía SECMA bajo la denominación comercial de Kelpadelle®;

40 - o bien sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la compañía BROOKS bajo la denominación comercial de Biomin yogourth®; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la compañía ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de HSP3®; y el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en particular de la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Firmalift® o de la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®;

45 - o bien sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G®; el extracto de levadura disponible en particular por la compañía ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de Drieline®; y el palmitoilpentapéptido comercializado por la compañía SEDERMA bajo la denominación comercial de Matrixil®;

50 - o bien sobre la síntesis de los compuestos presentes a nivel de la unión dermo-epidérmica (tales como los colágenos VII y/o IV) y/o la laminina, tales como la dipalmitoilhidroxiprolina, comercializada en particular por la compañía SEPPIC bajo la denominación de «SEPIILIFT DPHP», el sulfato de fitosterol, tal como el comercializado por la compañía VINCIENCE bajo la denominación de «PHYTOCOHESINE»;

- o bien sobre la inhibición de las metaloproteinasas (metaloproteinasas matriciales o MMP) tales como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar los retinoides y derivados, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación

comercial de Collalift®; los extractos de arándano o de romero; las isoflavonas, sus derivados y los extractos vegetales que los contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por la compañía ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial de Flavostérone SB®), de trébol rojo (comercializado por ejemplo por la compañía SEDERMA bajo la denominación de «STERO-CARE®»), de lino, de kakkon o de salvia; los extractos de cúrcuma longa; los extractos de *Siegesbeckia* (comercializado por ejemplo por la compañía Sederma);

- o bien sobre la inhibición de las serinas proteasas tales como la elastasa leucocitaria o la catepsina G. Se puede citar el extracto peptídico de semillas de leguminosas (*Pisum sativum*) comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Parelstyl®; los heparinoides; y los seudodipéptidos tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético.

10 Otros agentes que inhiben las proteasas que pueden ser asociados según la invención son unos inhibidores de la activación del plasminógeno, tal como por ejemplo el ácido tranexámico.

Entre los activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en particular el extracto de altramuz comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; el extracto de yema de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía GATTEFOSSE bajo la denominación comercial de Gatuline®; y el extracto de zooplancton *Salina* comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G®.

Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención pueden ser seleccionados, por ejemplo, entre las proteínas o polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo de soja comercializada por la compañía LSN bajo la denominación de Eleseryl SH-VEG 8® o comercializada por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Raffermine®); y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquinas.

Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos, utilizables en la composición según la invención, comprenden en particular los retinoides tales como el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo; la adenosina; el floriglucinol; los extractos de torta de nuez comercializados por la compañía GATTEFOSSE; y los extractos de *Solanum tuberosum* comercializados por la compañía SEDERMA.

Los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos comprenden, por ejemplo, los minerales tales como el calcio; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; el beta-sitosterilsulfato de sodio tal como el comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de Phytocohésine®; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la compañía Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397®; y los lignanos tales como el secoisolariciresinol.

La composición según la invención que contiene uno o varios de los compuestos anteriores es conveniente, particularmente, bien para una utilización en la prevención o el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento, en particular de la pérdida de firmeza y/o de elasticidad de la piel.

La aplicación puede ser diaria o bidiaria, y ser repetida durante varios días, varias semanas y/o varios meses.

Otras características y ventajas de la invención aparecerán con la lectura de los ejemplos siguientes.

En estos ejemplos, se referirá a la única figura anexa que representa el ensayo de la actividad proteásica de las proteínas del SC (resultados expresados en unidad de fluorescencia)

40 Ejemplo 1: Activación de proteasas ácidas

Se evalúa la propiedad para activar ciertas proteasas ácidas del SC (estrato córneo). La medición de esta actividad se lleva a cabo gracias a un ensayo por fluorimetría con la ayuda del kit Enzcher (Molecular Probes). Este protocolo utiliza un sustrato Bodipyfl-caseína que, cuando se hidroliza, libera fluorescencia. La fluorescencia liberada es directamente proporcional a la actividad proteásica. Se lee directamente en placa de 96 pocillos en espectrofluorímetro a 750V a 485 nm en excitación y 535 nm en emisión.

Se comparan los resultados obtenidos con la N-(2-hidroxietil)-urea (compuesto según la invención) con los de la urea.

Modo de realización

Las moléculas se preparan a 0, 1, 2 y 4 M en tampón acetato 0,1 M; pH 5,0.

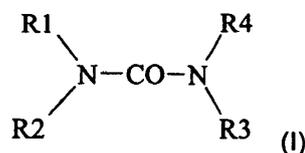
50 Se prepara un extracto enzimático a partir de polvos acetónicos.

## ES 2 492 915 T3

- 5 Se ponen en contacto 2 ml de tampón PBS + 0,1% de TritonX100 durante 1 hora en hielo picado con 200 mg de polvos acetónicos de estrato córneo. La mezcla se tritura después en "potter" y después se centrifuga durante 10 minutos a 15000 g a 4°C. El sobrenadante se recoge. El sustrato Enzc hek diluido al 1/200 se incorpora en cada solución que contiene las moléculas. Los ensayos son repetidos tres veces. La mezcla de reacción se realiza directamente en placa blanca.
- Se añaden 10  $\mu$ l de extracto enzimático a 200  $\mu$ l de solución que contiene el sustrato a 0, 1, 2 ó 4 M. Las lecturas son realizadas a t0, t2h, t16h y t24h.
- Los resultados son representados en la figura anexa.
- 10 La urea a 1 y 2 M tiene un efecto ligeramente activador sobre las proteasas ácidas hasta dos horas después del comienzo de la incubación.
- Por el contrario, para la N-(2-hidroxietil)-urea, se observa un aumento importante de la actividad para las concentraciones de 1 y 2 M con respecto al control. Este aumento es duradero en el tiempo. A 4M se observa una disminución clara de la actividad, sea cual sea el tiempo estudiado.

## REIVINDICACIONES

1. Utilización no terapéutica de al menos un compuesto de fórmula (I) siguiente



en la que:

- 5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que puede contener de 1 a 5 grupos hidroxilos, o al menos uno de los radicales R<sub>1</sub> a R<sub>4</sub> representan un grupo hidroxialquilo, así como sus sales, sus solvatos, y sus isómeros,
- como agente para reducir las pigmentaciones actínicas, estando el compuesto de fórmula I en una composición cosmética que contiene un medio fisiológicamente aceptable.
- 10 2. Utilización de al menos un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por que en la fórmula (I) R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
3. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por que R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que comprende de 1 a 5 grupos hidroxilos, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan un átomo de hidrógeno.
- 15 4. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que en la fórmula (I) R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> que comprende 1 grupo hidroxilo.
5. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que en la fórmula (I) R<sub>1</sub> designa un grupo hidroxialquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que comprende 1 grupo hidroxilo, y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> designan un átomo de hidrógeno.
- 20 6. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre la N-(2-hidroxi-etil)-urea; la N-(2-hidroxi-propil)-urea; la N-(3-hidroxi-propil)-urea; la N-(2,3-dihidroxi-propil)-urea; la N-(2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexil)-urea; la N-metil-N-(1,3,4,5,6-pentahidroxi-2-hexil)-urea; la N-metil-N'-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-urea; la N-(1-hidroxi-2-metil-2-propil)-urea; la N-(1,3-dihidroxi-2-propil)-urea; la N-(tris-hidroxi-metil-metil)-urea; la N-etil-N'-(2-hidroxi-etil)-urea; la N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-urea; la N,N'-bis-(2-hidroxi-etil)-urea; la N,N-bis-(2-hidroxi-propil)-urea; la N,N'-bis-(2-hidroxi-propil)-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-N'-propil-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxi-propil)-N'-(2-hidroxi-etil)-urea; la N-terc-Butil-N'-(2-(hidroxi-etil)-N'-(2-(hidroxi-propil)-urea; la N-(1,3-dihidroxi-2-propil)-N'-(2-hidroxi-etil)-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxi-etil)-N',N'-dimetil-urea; la N,N,N',N'-tetrakis-(2-hidroxi-etil)-urea; la N',N'-Bis-(2-hidroxi-etil)-N',N'-bis-(2-hidroxi-propil)-urea; y sus mezclas.
7. Utilización según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) es la N-(2-hidroxi-etil)-urea.
- 30 8. Utilización no terapéutica de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una al menos de las reivindicaciones 1 a 7, como agente para estimular la actividad de al menos una enzima proteolítica del estrato córneo seleccionada del grupo que comprende:
- \* unas proteasas de serina tales como SCCE, SCTE, la matriptasa MT-SP1, las "proteasas convertasas" o la PEP1 ("profilaggrin endoproteinasa 1");
- 35 \* unas proteasas de ácido aspártico tales como las catepsina D, E o la SASPasa;
- \* unas proteasas de cisteína tal como las catepsina B, H, L, L2, las calpains o la caspasa 14;
- \* unas metaloproteasas tal como la MMP19 o las carboxipeptidasas.
9. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que la composición es una composición cosmética para la aplicación tópica sobre la piel y/o las mucosas.
- 40 10. Utilización no terapéutica de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en una al menos de las reivindicaciones 1 a 7, como agente para regular la diferenciación epidérmica en una piel madura.
11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) inhibe la disminución de la cantidad de aminoácidos libres en el estrato córneo relacionada con la edad.

12. Utilización según la reivindicación 11, caracterizada por que el compuesto de fórmula (I) disminuye la acumulación de proteínas anormales relacionadas con el envejecimiento.

Figura 1

