

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 040**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)

A61K 8/66 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2006 E 06116879 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 1743623**

54 Título: **Utilización de compuestos de urea para favorecer la descamación**

30 Prioridad:

13.07.2005 FR 0552189

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

05.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERNARD, DOMINIQUE;
SIMONETTI, LUCIE y
PELLETIER, PASCALE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 593 040 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 favorecer la descamación

5 La presente invención se refiere a nuevos agentes que favorecen la descamación, y a su utilización en composiciones cosméticas o farmacéuticas, en particular dermatológicas. Se refiere asimismo a procedimientos cosméticos de tratamiento de la piel o de sus anexos, y a composiciones que permiten su realización.

10 La piel esta constituida de dos compartimientos, uno superficial, la epidermis, y uno más 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.

15 La epidermis está 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 compuestas de una matriz fibrosa que contiene unas citoqueratinas, rodeada de una estructura muy resistente de 15 nm de grosor, denominada envoltura córnea o cornificada. El apilamiento de estos corneocitos constituye la capa córnea, que es responsable de la función de barrera de la epidermis. Durante el proceso normal de descamación, los corneocitos más superficiales se desprenden de la superficie de la epidermis.

25 Se han descrito en la capa córnea unas estructuras intercelulares que derivan de los desmosomas, denominados corneosomas o corneodesmosomas. Su importancia es mayor en la cohesión intercorneocitaria, así como en el proceso de descamación. En particular, existe una correlación estrecha entre la disociación celular y la proteólisis de algunos componentes corneodesmosomales, como la desmogleína I o la corneodesmosina.

30 Varias proteasas con serina de tipo tripsina o quimotripsina parecen estar implicadas en la proteólisis de los corneodesmosomas, en particular la enzima quimotripsina de la capa córnea (*stratum corneum chymotryptic enzyme*).

35 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento nutritivo. Está principalmente constituida de fibroblastos y de una matriz extracelular compuesta mayoritariamente de colágeno, de elastina y de una sustancia, denominada sustancia fundamental. También se encuentran en ella unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Finalmente, la dermis está atravesada por vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

40 La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermo-epidérmica.

45 La homeostasis epidérmica corresponde a un equilibrio entre los queratinocitos que entran en diferenciación en las capas profundas de la epidermis y los corneocitos eliminados de la superficie de la epidermis en un proceso denominado descamación. De manera normal, la descamación se desarrolla corneocito por corneocito y permanece imperceptible.

50 La descamación se ha asociado en el pasado a acciones mecánicas. Esta teoría, denominada de ladrillos y mortero, siendo los ladrillos los corneocitos unidos entre sí por un mortero lipídico (P. Elias, 1984) fue contradicha sólo por el descubrimiento de estructuras cohesivas que derivan de desmosomas denominadas corneodesmosomas unidas a la envoltura córnea y a los filamentos intermedios de queratinas (Chapman, Walsh *et al.*, 1991; Serre, Mils *et al.* 1991; Walsh and Chapman 1991). Las proteínas que componen estas estructuras son los sustratos de las enzimas de la descamación. En efecto, la aparición progresiva de fragmentos de proteínas desmosomales durante la diferenciación, así como las modificaciones ultraestructurales aparentes del desmosoma, han llevado a los investigadores sobre la pista de enzimas responsables de estas evoluciones.

55 El primero, T. Egelrud (Egelrud, Hofer *et al.* 1988; Egelrud y Lundstrom 1990; Egelrud y Lundstrom 1991), ha puesto en evidencia en el estrato córneo (SC) la existencia de actividades proteásicas de tipo "trypsin-like", y sobre todo "chymotrypsin-like" asociadas a la descamación. Estos estudios de T. Egelrud pertenecen a los estudios fundadores de cualquier búsqueda que se refiere a la bioquímica de la descamación. A continuación, se han implicado en este proceso varias proteasas con cisteína y con ácido aspártico, en particular la "stratum corneum thiol protease" (SCTP) o catepsina L2, la "stratum corneum cathepsin L-like" (SCCL) y la catepsina D.

60 En cierto número de situaciones, se puede desear estimular este mecanismo de descamación a fin de favorecer la renovación epidérmica y mejorar el brillo de la tez, atenuar las irregularidades de la superficie y alisar la piel, o para favorecer la acción de limpieza y la eliminación de células muertas de la superficie del cuerpo. En estados fisiológicos, se constata también un grosor de la capa córnea que se desea limitar, por ejemplo en el caso de callosidades o después de una exposición al sol.

Por otro lado, en ciertos trastornos cutáneos, la descamación se vuelve visible y son unas escamas de gran tamaño que comprenden numerosos corneócitos que son eliminados.

5 Las desregulaciones de la descamación se describen cada vez mejor a nivel molecular y están asociadas a aspectos de pieles anormales.

10 Las ictiosis son, de manera general, unos ejemplos de diferenciación epidérmica alterada asociada a una descamación anormal. En la psoriasis, enfermedad inflamatoria de la piel, y la dermatitis atópica, se ha podido demostrar también unos problemas asociados a una descamación anormal. En el campo del acné, la acumulación de un tapón queratínico (eliminable por actividades proteásicas) que obstruye los poros es una de las razones de la aparición de comedones. La aparición de caspas es otro ejemplo de un defecto de descamación en el que las escamas son anormalmente visibles. La descamación alterada que está presente de manera general en la epidermis reconstruida (Vicanova, Mommaas *et al.* 1996) representa también un defecto proteolítico. Algunas pieles patológicas pueden beneficiarse de tratamiento prodescamantes a base de derivados de urea. Entre estas patologías, se citan el síndrome de Netherton, el síndrome de Papillon-Lefèvre, más generalmente las ictiosis de origen genético, así como la psoriasis o la dermatitis atópica.

20 Ya se han propuesto diferentes métodos para favorecer la descamación, en particular por "peeling" o exfoliación. Se puede utilizar en particular el ácido retinoico y sus derivados, los α -hidroxi-ácidos, como el ácido láctico o el glicólico, o los β -hidroxi-ácidos, como el ácido salicílico.

25 Sin embargo, los activos propuestos, incluso si dan buenos resultados, tienen frecuentemente una actividad proteolítica y/o queratolítica que puede llevar a una irritación de las zonas en las que son aplicados. Por otro lado, la adición de proteasa exógena en composiciones puede plantear unos problemas de estabilización, de irritación y hacer correr un riesgo alérgico para los sujetos que los aplican.

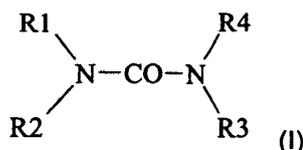
30 Las propiedades prodescamantes de la urea están generalmente asociadas a sus propiedades de desnaturalización de las proteínas (efecto denominado "queratolítico"). La urea desnaturaliza algunos sustratos corneodesmosomales que favorecen, entre otras, la acción de algunas proteasas. Por el contrario, este efecto no es un efecto duradero que puede estimular los procesos naturales de la descamación, ya que la urea termina, sobre todo a concentraciones superiores a 2M, por ser desnaturalizante de las proteasas en sí mismas. Por lo tanto, sería interesante encontrar un compuesto capaz de estimular de manera duradera las actividades proteolíticas del estrato córneo.

35 Algunos activos cosméticos son capaces de estimular la degradación de las proteínas del corneodesmosoma y, por lo tanto, la descamación. La solicitud de patente EP 852 949 (Shiseido) describe la utilización como agente descamante de derivados de ácidos alfa-aminados de tipo glicina, que favorecen la degradación de la desmogleína (proteína del corneodesmosoma).

40 Por lo tanto, existe todavía una necesidad de disponer de agentes que estimulen la descamación de la piel o de las mucosas dotados de una buena actividad sin presentar los inconvenientes de los compuestos del estado de la técnica. Existe, en particular, una necesidad para estimular los procesos naturales de descamación, en particular favoreciendo las proteasas asociadas a la descamación y presentes naturalmente en la piel.

45 De manera inesperada, la solicitante ha puesto en evidencia que estos objetivos, y otros, se alcanzan por la utilización de compuestos derivados de la urea.

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



en la que:

55 R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆ que puede contener de 1 a 5 grupos hidroxilos, o al menos uno de los radicales R₁ a R₄ representa un grupo hidroxialquilo,

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

en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable como agente para estimular la descamación de la piel y/o de las mucosas y/o de las faneras.

5 En efecto, se ha descubierto en el ámbito de la presente invención, que tales compuestos tienen un efecto significativo sobre varios mecanismos implicados en la descamación, permitiendo así una acción completa y natural de estimulación de este proceso, y la aplicación en todos los casos en los que es deseable favorecer y/o acelerar la eliminación de las capas muertas de la epidermis.

10 Esta utilización es cosmética y no terapéutica, y tiene como objetivo mejorar la apariencia física y/o la estética del individuo del cual se estimula la descamación y/o la exfoliación y/o la renovación celular.

Para los compuestos de la fórmula (I):

15 - preferentemente R1 designa un grupo hidroxialquilo de C2-C6 y R2, R3, R4 designan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C4;

- preferiblemente R1 designa un grupo hidroxialquilo de C2-C6 que comprende de 1 a 5 grupos hidroxilos, en particular 1 grupo hidroxilo, y R2, R3, R4 designan un átomo de hidrógeno;

20 - más preferiblemente, R1 designa un grupo hidroxialquilo de C2-C4 que comprende 1 grupo hidroxilo y R2, R3, R4 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.

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

30 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. 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.

35 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).

40 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'-propil-urea; la N,N-Bis-(2-hidroxipropil)-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.

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

50 Los compuestos de la 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®.

55 Sin embargo, en conocimiento de la solicitante, estos compuestos no se han propuesto jamás para estimular sus actividades proteolíticas y favorecer la descamación.

60 La cantidad de N-(2-hidroxietil)-urea o de cualquier otro compuesto de la fórmula (I) utilizada según la invención depende del resultado buscado y, en particular, de la profundidad del "peeling" o de la exfoliación que se busca obtener, que depende ella misma de la condición de la piel a mejorar. El compuesto de la fórmula (I) puede estar presente en particular en la composición según la invención en una cantidad que va del 0,01% al 70% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente superior o igual al 0,1% en peso, incluso superior o igual al 1%; las concentraciones podrán, en unos modos de realización, variar del 0,1% al 20% en peso, y serán en particular inferiores o iguales al 10% en peso, en particular para aplicaciones en cuidado diario.

65 Unas concentraciones más elevadas, en particular de aproximadamente del 30 al 50% serán preferentemente utilizadas para unas aplicaciones "peeling"; estas aplicaciones serán más espaciadas en el tiempo, por ejemplo

semanal o cada 2 semanas, en las que los compuestos de la fórmula (I) se eliminarán de la superficie de aplicación después de un tiempo de contacto, por aclarado de la superficie corporal correspondiente. El tiempo de contacto podrá variar por ejemplo de 5 minutos a 6 horas.

5 Las composiciones según la invención pueden ser unas composiciones cosméticas o farmacéuticas, en particular unas composiciones dermatológicas.

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.

10 Las composiciones según la invención se pueden aplicar 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 genera molestia inaceptable.

15 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).

Por lo tanto, se han estudiado tres propiedades:

25 * el poder prodescamante, mediante el ensayo de degradación de la corneodesmosina en recinto climático con unos productos formulados con el 5% de activo,

este ensayo permite evaluar la capacidad de un activo formulado para modular la degradación proteolítica de la corneodesmosina,

30 * el potencial "queratolítico":

El ensayo de solubilización de las queratinas ("queratolisis"): este ensayo corresponde a la puesta en evidencia de las capacidades desnaturalizantes de la urea y de sus derivados.

35 El efecto de las moléculas sobre la solubilización de las queratinas del SC se produce sobre gel de electroforesis.

* el potencial "activador" de las proteasas ácidas de SC: este ensayo permite mostrar que en ciertas condiciones, se podía aumentar el potencial proteolítico de algunas proteasas epidérmicas.

40 Según uno de los aspectos de la invención, dicho compuesto de fórmula (I) tiene un efecto de degradación de la corneodesmosina que estimula.

Según otro aspecto a la invención, dicho compuesto de fórmula (I) tiene un efecto queratolítico, superior al de la urea.

45 Finalmente, de manera ventajosa, el compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estimula la actividad de las proteasas del estrato córneo. Estas enzimas se seleccionan en particular del grupo que comprende:

50 * unas proteasas con serina de la familia de las calicreínas, tales como las calicreínas 5, 7 o 14,

* unas proteasas con ácido aspártico, tales como las catepsina D, E o la SASPasa (Locuslink 151516), o la proteasa descrita en la solicitud WO 04/007548;

55 * unas proteasas con cisteína, tal como las catepsinas B, H, L, L2, las calpains o la caspasa 14;

* unas metaloproteasas tales como las carboxipeptidasas.

60 En particular, la N-(2-hidroxi)etil)urea a una concentración de 0,5 a 2M, y en particular de 1M, estimula de manera prolongada la degradación de un sustrato proteico por las proteasas ácidas del SC, tales como la catepsina D o la catepsina L2.

65 Las composiciones según la invención son en particular unas composiciones exfoliantes, adaptadas a la exfoliación de las rugosidades de la piel. Puede tratarse también de composiciones de "peeling" que permiten eliminar un grosor más importante de capa córnea, tales como los callos.

Unas composiciones según la invención son también unas composiciones destinadas a la limpieza de la piel y/o del

cuero cabelludo, en las que la acción de los agentes de limpieza será reforzada favoreciendo así la eliminación de las células muertas de la superficie limpiada. Serán así útiles como tratamiento cosmético auxiliar de la caspa y estados descamativos del cuero cabelludo.

5 Según también un aspecto de la invención, la composición que contiene el compuesto de la fórmula (I) o sus derivados es una composición de cuidado destinada a mejorar el estado de la superficie de la piel y/o de las mucosas, en particular de los labios; en particular, dicha composición favorecerá la eliminación de las rugosidades y/o de las pieles muertas presentes en la superficie de la piel y/o de los labios.

10 La invención se refiere también a la utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) o de sus derivados tales como se han definido anteriormente, para la preparación de una composición destinada al tratamiento de los síntomas asociados a los trastornos de la descamación.

15 La invención tiene así por objeto la utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) para la preparación de una composición destinada al tratamiento de al menos un trastorno cutáneo seleccionado entre la ictiosis, la hiperqueratosis, la xerosis, la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné o las caspas.

20 Las xerosis son unos trastornos cutáneos en los que existe una desregulación de la descamación; se pueden citar las xerosis seniles, las xerosis invernales, las xerosis relacionadas con la aparición de la menopausia, o también con la utilización de ciertos detergentes.

25 En el campo del acné, la acumulación de un tapón queratínico que obstruye los poros es una de las razones de la aparición de comedones; éste se eliminará más fácilmente, o su formación se ralentizará o evitará, por las actividades proteolíticas y descamantes de los compuestos según la invención.

Según uno de los modos de realización de la invención, las composiciones están destinadas a favorecer la cicatrización, favoreciendo la eliminación de bridas.

30 Según otro modo de realización, los compuestos de la fórmula I o las composiciones que los contienen, tales como se han definido anteriormente, son útiles para mejorar el aspecto de la uña eliminando las irregularidades de la superficie y preparándola para la aplicación de un producto de cuidado o de maquillaje. La persistencia del esmalte de uñas se verá en particular favorecido por aplicación previa de un compuesto de la fórmula I, que tendrá una actividad queratolítica y descamante. Los compuestos de la fórmula I o las composiciones que lo contienen favorecerán también la eliminación de las cutículas que pueden estar presentes en el perímetro de la uña. Los compuestos de la fórmula I podrán ser aplicados en una formulación de base durante una primera etapa, y después, tras un secado, se aplicará, opcionalmente, el esmalte de uñas.

40 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).

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

45 Según el modo de administración considerado, puede presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas.

50 Para una aplicación tópica sobre la piel o las mucosas, 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 dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico o de espumas. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

55 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 granulados, de jarabes o de comprimidos.

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

60 En el campo de la cosmética, estas composiciones constituyen en particular unas 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 de protección solar), bases de maquillaje fluidas, leches desmaquilladoras, leches corporales de protección o de cuidado, leches de protección solar, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorizantes que comprenden un agente bactericida, geles o lociones para después del afeitado, composiciones contra las

picaduras de insectos, composiciones para tratar algunas enfermedades de la piel, como el eczema, la rosácea, la psoriasis, los líquenes y los pruritos severos.

5 Las composiciones según la invención pueden también consistir en 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.

10 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 del peinado, una loción tratante, una crema o un gel de peinado, de lociones reestructurantes para el cabello, una loción o un gel anti-caída, un champú antiparasitario, anticasca, etc.

15 Una composición puede también ser para uso bucodental, por ejemplo una pasta dentífrica. En este caso, la composición puede contener unos adyuvantes y aditivos habituales para las composiciones para 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 la sacarina de sodio.

20 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 co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va del 0,3% al 30% en peso, y
25 preferentemente del 0,5% al 20% en peso con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede además contener unas vesículas lipídicas.

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

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
35 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.

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 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
45 vendida bajo la denominación de Tefose[®] 63 por la compañía Gattefosse.

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

55 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.

60 Los compuestos de la fórmula (I) podrán ser utilizados solos o en mezcla en cualquier proporción.

Según uno de los modos de realización de la invención, se utilizan como únicos agentes descamantes.

65 Según otro modo de realización de la invención, se utilizan en asociación con al menos otro agente descamante. La composición contiene entonces al menos otro agente que estimula la descamación, diferente de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) favorecen la actividad de los otros agentes, cuya cantidad puede así ser menor en la composición.

65 Por "agente descamante" se entiende cualquier compuesto capaz de actuar:

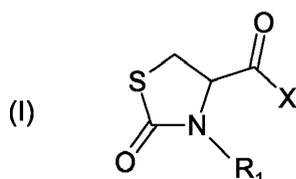
- o bien directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los β -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (incluyendo el ácido n-octanoil 5-salicílico); los α -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido gentísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japonica*; el resveratrol y algunos derivados de ácido jasmónico;

- o bien en las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de los corneodesmosomas, las glicosidas, el "stratum corneum chymotryptic enzym" (SCCE) incluso otras proteasas (tripsina, tipo quimotripsina). Se pueden citar los agentes quelantes de las sales minerales: EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilen-diaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido (N-2-hidroxiethylpiperazina-N-2-etano)-sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); los derivados de ácidos alfa-aminados de tipo glicina (tales como se describen en el documento EP-0 852 949, así como el metil-glicina-diacetato de sodio comercializado por BASF bajo la denominación comercial de TRILON M); la miel; los derivados de azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetil-glucosamina; los extractos de castaña tales como los comercializados por la compañía SILAB bajo la denominación de Recoverine[®], los extractos de higo chumbo, tales como los comercializados bajo la denominación de Exfolactive[®] por la compañía SILAB, o la fitoesfingosina SLC[®] (fitoesfingosina injertada por un ácido salicílico) comercializada por la compañía Degussa.

Unos agentes descamantes adecuados para la invención se pueden seleccionar, en particular, del grupo que comprende los ácidos sulfónicos, los quelantes de calcio, los α -hidroxiácidos tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; el ácido ascórbico y sus derivados, tales como el glucósido de ascorbilo y el ascorbil-fosfato de magnesio; la nicotinamida; la urea; y el ácido (N-2-hidroxiethylpiperazina-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los β -hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y sus derivados, en particular el ácido n-octanoil-5-salicílico, los retinoides tales como el retinol y sus ésteres, el retinal, el ácido retinoico y sus derivados, los descritos en los documentos FR 2 570377, EP199636, EP325540, EP402072, los extractos de castaña o los higos chumbos, en particular comercializados por SILAB; unos compuestos reductores tales como la cisteína o los precursores de cisteína.

Unos agentes descamantes utilizables son también el ácido nicotínico y sus ésteres y la nicotinamida, también denominados vitamina B3 o vitamina PP, y el ácido ascórbico o sus precursores, tales como se describen en particular en la solicitud EP1529522.

En particular, unos precursores de cisteína que pueden estar ventajosamente asociados a los derivados de urea según la invención son los descritos en el documento EP 1337234. Estos derivados del ácido L-2-oxotiazolidin-4-carboxílico (también denominado "procisteína") son útiles para favorecer la descamación de la piel y/o estimular la renovación epidérmica y responden a la fórmula siguiente:



en la que,

X representa un radical $-OH$ o un radical $-NHR_2$, y R_1 , R_2 , idénticos o diferentes, representan:

- un átomo de hidrógeno,

- un radical alquilo de C1-C8 lineal o ramificado, eventualmente sustituido con al menos un radical $-OR$ y/o un radical $-COOR$ y/o un radical $-NHR$ y/o un radical $-SR$ y/o un radical $-R$ para los cuales R representa un hidrógeno o un alquilo de C1-C4 lineal o ramificado,

- un radical COR_3 , en el que R_3 representa un alquilo de C1-C8 lineal o ramificado, eventualmente sustituido con al menos un radical $-OR$ y/o un radical $-COOR$ y/o un radical $-NHR$ y/o un radical $-SR$ y/o un radical $-R$ para los cuales R representa un hidrógeno o un alquilo de C1-C4 lineal o ramificado,

- un radical aralquilo o arilo bencénico o heterocíclico eventualmente sustituido por al menos un radical $-OR$ y/o un radical $-COOR$ y/o un radical $-NHR$ y/o un radical $-SR$ y/o un radical $-R$ para los cuales R representa un hidrógeno o un alquilo de C1-C4 lineal o ramificado.

Se puede citar en particular, además de la procisteína o el ácido L-2-oxo-tiazolidin-4-carboxílico, el ácido 2-oxo-3-(L- γ -glutamil)tiazolidin-4-carboxílico, la N-(2-oxotiazolidin-4-ilcarbonyl)glicina y la N-[2-oxo-3-(L- γ -glutamil)tiazolidin-4-ilcarbonyl]glicina.

Las composiciones según la invención podrán también contener otras enzimas y en particular unas proteasas exógenas, y/o unas glicolasas y/o unas lipasas y/o unas amidasas.

5 Tales compuestos son clásicamente utilizados en composiciones con fines descamantes y/o de aceleración de la renovación de la capa córnea, y la asociación con al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente permitirá reforzar y/o prolongar su acción. Estas enzimas, en particular las proteasas, serán así eficaces a concentraciones inferiores a las recomendadas cuando se utilizan en composiciones sin agente potencializador, lo que limitará los riesgos y dificultades relacionados con su uso.

10 Estas proteasas pueden ser de origen animal, vegetal o microbiano, y son utilizadas en forma más o menos purificada. Se pueden utilizar, en particular, unas proteasas de origen microbiano, tales como la subtilisina, comercializada bajo la denominación de Exfocellia de COLETICA y Prozimex HTB LS 9142 de LS, o las disponibles en el comercio bajo la denominaciones comerciales de Neutrase® y Esperase® vendidas por la compañía
15 NovoNordisk; estas proteasas pueden también ser unas proteasas presentes en extractos vegetales tal como la papaya, el melón, y en particular a base de papaína, tal como el producto Linked Papain C-PS de COLLABORATIVE LABS, de papaína y bromelaina, tal como el producto Vegeles LS2938 de LS, o extraído de *Mucor Meiji*, tal como Actizyme E3M-M de ACTIVE ORGANICS.

20 Las concentraciones de estas enzimas se adaptarán según el grado de pureza y la actividad del producto que los contiene. Son generalmente del 0,0001% al 5%, pero podrán ser disminuidas a concentraciones inferiores o iguales al 1%, incluso inferiores o iguales al 0,1%, en asociación con unos compuestos de fórmula I según la invención.

25 Los glicosidasas pueden ser todas las enzimas susceptibles de tener como sustrato los proteoglicanos, los glicolípidos y en general los glicoconjugados del estrato córneo. Tales enzimas son en particular la heparanasa, las sialidasas como por ejemplo las neuraminidasas, las manosidasas, las galactosidasas, las glucosidasas, las N-acetil-glucosaminidasas, las N-acetil-galactosaminidasas, las condroitinasas, las glucuronidasas o también las hialuronidasas, pero también las celulasas, tales como se describen por ejemplo en la solicitud WO 02/38122; en particular, se puede utilizar la N-glicinasa, las celulasas, la β -glucosidasa, la β -galactosidasa, la N-acetil-glucosaminidasa y/o la N-acetil-galactosaminidasa. Las glicosidasas utilizadas en las composiciones según la
30 invención pueden ser purificadas a partir de extractos de proteínas sintetizadas por las células del estrato córneo o pueden ser unas glicosidasas naturalmente sintetizadas por microorganismos. Pueden también ser unas glicosidasas recombinantes producidas en sistema heterólogo. Unos ejemplos de glicosidasas utilizadas son las comercializadas por Calbiochem o por Roche.

35 Se entiende que estas enzimas pueden estar presentes en las composiciones que contienen el compuesto de la fórmula I solas o en asociación, en particular asociaciones de 2 o 3 glicosidasas.

40 Unos ejemplos de amidasa o hidrolasa con actividad amidásica son los compuestos EC 3.5.1.1 a EC 3.5.1.89 de la nomenclatura clásica, incluyendo la asparaginasa, la glutaminasa, la amidasa, la ureasa, la aminoacilasa, la aspartoacilasa, la ceramidasa, la peptidil-glutaminasa, la formamidasa, la pentanamidasa, y la aspartilglucosaminidasa AGA, descrito en la solicitud EP 1 438968.

45 Como lipasa utilizable, se puede citar, de manera no limitativa, el producto SP144 comercializado por la compañía NOVO.

Las composiciones según la invención podrán además contener al menos un activo cosmético que es un compuesto seleccionado entre los agentes hidratantes, los agentes que disminuyen o inhiben la actividad de las proteasas nefastas, los agentes que estimulan la diferenciación epidérmica y los agentes anti-seborreicos.

50 Por "agente hidratante", se entiende:

- o bien un compuesto que actúa sobre la función barrera, para mantener la hidratación del estrato córneo, o un compuesto oclusivo. Se pueden citar las ceramidas, los compuestos a base de esfingoide, las lecitinas, los
55 glicoesfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles (estigmasterol, β -sitosterol, campesterol), los ácidos grasos esenciales, el 1,2-diacilglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos tales como el ácido ursólico, la vaselina y la lanolina;

- o bien un compuesto que aumenta directamente el contenido en agua del estrato córneo, tal como la trealosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, el pidolato de sodio, la serina, el xilitol, el lactato de sodio, el poliacrilato de glicerol, la ectoína y sus derivados, el quitosano, los oligo- y polisacáridos, los carbonatos cíclicos, el ácidos N-lauroil pirrolidona carboxílico y el N- α -benzoil-L-arginina; el Hepes o unos derivados C-glicosidados, tales como se describen en el documento WO 02/051828.

65 - o bien un compuesto que activa las glándulas sebáceas, tal como los derivados esteroideos (incluyendo la DHEA, sus derivados 7-oxidados y/o 17-alkilados y las sapogeninas), el dihidrojasminato de metilo, y la vitamina D y sus

derivados. Esta última categoría de compuestos será más particularmente adecuada para las aplicaciones sobre pieles maduras, incluso muy maduras, por ejemplo en individuos que tienen más de 55 o 60 años.

5 Estos compuestos pueden representar del 0,001% al 30%, y preferentemente del 0,01 al 20%, del peso total de la composición según la invención.

10 Los agentes que estimulan la proliferación o la diferenciación epidérmica útiles en las composiciones según la invención son más específicamente activos sobre los queratinocitos.

15 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, incluyendo el palmitato de retinilo; la adenosina; el floriglucinol; los extractos de tortas de nuez comercializados por la compañía GATTEFOSSE; y los extractos de *Solanum tuberosum* comercializados por la compañía SEDERMA.

20 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-sitoesterilsulfato 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.

25 La composición puede, en este aspecto, contener ácido 8-hexadeceno-1,16-dicarboxílico, unos ecdisteroides, tales como la ecdisterona y sus derivados, o unos derivados de vitamina D, y/o unos agonistas de PPAR.

30 Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención se pueden seleccionar, por ejemplo, entre las proteínas o los polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la compañía LSN bajo la denominación de Eleseryl SH-VEG 8[®] o comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Raffermin[®]); y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquininas.

35 Entre los agentes que disminuyen o que inhiben la actividad de las proteasas nefastas, se pueden citar los que actúan

40 - o bien sobre la inhibición de las metaloproteinasas (metaloproteinasas matriciales o MMP) tales como, más particularmente, los 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 grosella negra o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o 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);

45 - o bien sobre la inhibición de ciertas 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 Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Parelanyl[®]; los heparinoides; y losseudodipéptidos tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético.

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

55 En efecto, si algunas actividades proteásicas pueden ventajosamente ser activadas según la invención, se sabe que otras enzimas tienen un efecto perjudicial sobre los constituyentes de la dermis o de la epidermis, y su actividad debe ser reprimida para obtener un efecto óptimo sobre el aspecto y el brillo de la piel.

60 Según otro aspecto, la composición contiene unos agentes anti-seborreicos, y por ejemplo un inhibidor de 5 α -reductasa; se pueden seleccionar en particular entre:

- los retinoides, y en particular el retinol;

- el azufre y los derivados azufrados;

65 - las sales de zinc tales como el lactato, el gluconato, el pidolato, el carboxilato, el salicilato y/o el cisteato de zinc;

- el cloruro de selenio;

- la vitamina B6 o piridoxina;

5 - la mezcla de caprooil glicina, de sarcosina y de extracto de *cinnamomum zeylanicum* comercializado en particular por la compañía SEPPIC bajo la denominación comercial de Sepicontrol A5[®];

- un extracto de *Laminaria saccharina* comercializado en particular por la compañía Biotech Marine bajo la denominación comercial de Pholorogine[®];

10 - un extracto de *Sporaea ulmaria* comercializado en particular por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Sebonormine[®];

15 - unos extractos de vegetales de las especies *Arnica montana*, *Cinchona succirubra*, *Eugenia caryophyllata*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* y *Thymus vulgaris*, todos comercializados por ejemplo por la compañía MARUZEN;

- un extracto de *Serenoa repens* comercializado en particular por la compañía EUROMED;

20 - unos extractos de plantas del género *Silybum*; y

- unos extractos de *Eugenia caryophyllata* que contiene eugenol y glucósido de eugenilo.

25 Las composiciones que contienen tales agentes se destinarán más particularmente al tratamiento de las pieles grasas o hiperseborreicas.

30 La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para favorecer la descamación o para favorecer la eliminación de las capas superficiales de la piel y/o de las faneras que comprende una etapa durante la cual se aplica, en la zona a tratar, al menos un compuesto de la fórmula (I), en particular la N-(2-hidroxietil)urea o una composición que la contiene.

35 Otro objeto de la invención es un procedimiento de tratamiento cosmético para favorecer el brillo de la tez y/o disminuir las irregularidades de la superficie de la piel y/o de las mucosas, caracterizado por que se aplica sobre la piel o las mucosas al menos un compuesto de la fórmula (I) o una composición tal como se ha descrito anteriormente.

40 Para la realización de este procedimiento, el compuesto de la fórmula (I) o la composición que lo contiene podrán ser aplicados sobre cualquier zona de la piel o de sus anexos, en particular de la cara, del escote, de las manos, o sobre los labios, a fin de atenuar las irregularidades visibles y/o táctiles de la piel, por ejemplo para atenuar las manchas pigmentarias o las cicatrices, para alisar la superficie y/o eliminar las pieles muertas, en particular de los labios.

45 Los tiempos de aplicación variarán en función de la concentración del compuesto de la fórmula (I) en la composición, y del efecto buscado. A título indicativo, la composición podrá permanecer en contacto con la piel o las faneras entre 5 minutos y 12 horas, y podrá o no ser eliminada al final de este tiempo de contacto. La aplicación podrá ser diaria o dos veces al día, o semanal, y reiterada durante periodos de 2 semanas a 6 meses; pudiendo este periodo ser prolongado o renovado sin dificultad.

50 Según otro modo de realización, la invención se refiere a un procedimiento cosmético para favorecer la descamación de la piel y/o de las mucosas, que comprende al menos una etapa (i) de preparación de la piel para el "peeling" que consiste en aplicar sobre las zonas a tratar al menos un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en particular la N-(2-hidroxietil)-urea, sus sales o sus solvatos, a al menos una concentración inferior a la que conlleva la descamación, y (ii) una etapa ulterior que comprende la aplicación de al menos un agente descamante a una concentración adecuada para provocar la descamación. Se efectuará después una etapa de
55 eliminación del o de los agentes descamantes por aclarado.

60 Ventajosamente, la etapa (i) podrá ser repetida con concentraciones crecientes del compuesto de la fórmula (I). Estas concentraciones serán adecuadas por el experto en la materia en función del efecto buscado y del número de aplicaciones consideradas, pero serán generalmente inferiores al 10%. Se podrá, por ejemplo, utilizar una primera concentración de aproximadamente un 2%, y después una o varias aplicaciones sucesivas con una concentración de aproximadamente un 4%, después un 6 o un 8% en peso.

65 La etapa (ii) comprende la aplicación de al menos un agente descamante que podrá ser seleccionado del grupo que comprende los compuestos de la fórmula (I) solos o en mezcla, en particular la N-(2-hidroxietil)-urea, pero también los ácidos sulfónicos, los quelantes de calcio, los α -hidroxiácidos tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; el ácido ascórbico y sus derivados tales como el glucósido de ascorbilo y el ascorbil-

fosfato de magnesio; la nicotinamida; la urea; y el ácido (N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los β -hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y sus derivados, el retinol y sus ésteres, el retinal, el ácido retinoico y sus derivados, los extractos de castaña o de higo chumbo, unos compuestos reductores tales como la cisteína o los precursores de cisteína, el ácido nicotínico y sus ésteres y la nicotinamida, también denominados vitamina B3 o vitamina PP, el ácido 8-hexadeceno-1,16-dicarboxílico.

Durante la etapa (ii), el o los agentes descamantes se aplicarán a una concentración total superior o igual al 10%, en particular de aproximadamente el 20 al 50%, y se dejará en contacto con la piel durante de 5 minutos a 6 horas, preferentemente entre 5 minutos y 30 minutos.

El procedimiento según la invención comprende al menos una etapa suplementaria de eliminación del agente descamante, en particular del compuesto de la fórmula (I) tal como la N-(2-hidroxietil)-urea por aclarado con agua o con la ayuda de un detergente suave.

Según un modo de realización particular, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético de las materias queratínicas que consiste en la aplicación de al menos dos componentes:

- un primer componente que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) o una composición que lo contiene, tal como se ha definido anteriormente,

- un segundo componente que comprende al menos un agente seleccionado entre las proteasas, las lipasas y las glicosidasas,

siendo estos dos componentes aplicados simultánea, conjunta o secuencialmente sobre la piel, las mucosas o las faneras.

Ventajosamente, el segundo componente comprenderá al menos una proteasa, implicada en la descamación.

Unos agentes seleccionados entre los agentes hidratantes, los agentes que disminuyen o que inhiben la actividad de las proteasas nefastas, los agentes que estimulan la diferenciación epidérmica y los agentes anti-seborreicos, podrán ventajosamente estar presentes en el primero y/o en el segundo componente.

El primer componente podrá contener opcionalmente al menos un agente descamante, tales como los seleccionados entre los compuestos que favorecen directamente la descamación y los compuestos que actúan sobre las enzimas implicados en la descamación o la degradación de los corneodesmosomas, en particular la cisteína o sus precursores.

La invención tiene por lo tanto también por objeto una composición o un agente cosmético en forma de kit que comprende al menos dos componentes

- un primer componente que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente,

- un segundo componente que comprende al menos un agente seleccionado entre las proteasas, las lipasas y las glicosidasas,

siendo estos dos componentes destinados a ser aplicados simultánea, conjunta o secuencialmente sobre la piel, las mucosas y las faneras.

Los agentes descamantes adicionales descritos anteriormente, tales como los ácidos sulfónicos, los quelantes de calcio, los α -hidroxiácidos tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; el ácido ascórbico y sus derivados tales como el glucósido de ascorbilo y el ascorbil-fosfato de magnesio; la nicotinamida; la urea; y el ácido (N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los β -hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y sus derivados, el retinol y sus ésteres, el retinal, el ácido retinoico y sus derivados, los extractos de castaña o de higo chumbo, unos compuestos reductores tales como la cisteína o los precursores de cisteína, el ácido nicotínico y sus ésteres y la nicotinamida, también denominados vitamina B3 o vitamina PP, el ácido 8-hexadeceno-1,16-dicarboxílico podrán también estar presentes en el primer y/o en el segundo componente.

El primer y/o el segundo componente pueden comprender además al menos un activo cosmético tal como se ha descrito anteriormente, por ejemplo los agentes hidratantes, los agentes que disminuyen o que inhiben la actividad de las proteasas nefastas, los agentes que estimulan la diferenciación epidérmica y los agentes anti-seborreicos.

La composición tal como se ha descrito anteriormente y dispuesta en el interior de un recipiente.

El recipiente puede ser de cualquier forma adecuada. Puede ser en particular en forma de un frasco, de un tubo, de un bote, de un estuche, de una caja, de una bolsita o de un maletín.

5 El elemento de cierre puede ser en forma de un tapón desmontable, de una tapa, de una compuerta, de una banda desgarrable, o de una cápsula, en particular del tipo que comprende un cuerpo fijado al recipiente y un casquete articulado sobre el cuerpo. Puede también ser en forma de un elemento que asegura el cierre selectivo del recipiente, en particular una bomba, una válvula o un cierre.

10 El recipiente puede estar asociado a un aplicador, en particular en forma de un cepillo que comprende una disposición de pelos mantenidos por un hilo trenzado. Tal cepillo trenzado se describe en particular en la patente US 4 887 622. Puede ser obtenido también en forma de un peine que comprende una pluralidad de elementos de aplicación, obtenidos en particular de moldeado. Tales peines se describen, por ejemplo, en la patente FR 2 796 529. El aplicador puede ser en forma de un pincel, tal como se describe, por ejemplo, en la patente FR 2 722 380. El aplicador puede ser en forma de un bloque de espuma o elastómero, de un fieltro, o de una espátula. El aplicador puede ser libre (borla o esponja) o solidario de un vástago soportado por el elemento de cierre, tal como se describe por ejemplo en la patente US 5 492 426. El aplicador puede ser solidario del recipiente, tal como se describe por ejemplo en la patente FR 2 761 959.

20 El producto puede estar contenido directamente en el recipiente, o indirectamente. A título de ejemplo, el producto puede estar dispuesto en un soporte impregnado, en particular en forma de una toallita húmeda o de un tampón, y dispuesto (uno o varios) en una caja o en una bolsita. Tal soporte que incorpora el producto se describe por ejemplo en la solicitud WO 01/03538.

25 El elemento de cierre puede estar acoplado al recipiente por enroscado. Alternativamente, el acoplamiento entre el elemento de cierre y el recipiente se realiza de manera distinta al enroscado, en particular por medio de un mecanismo de bayoneta, por encajamiento, ajuste, soldadura, pegado o por atracción magnética. Por "encajamiento" se entiende en particular cualquier sistema que implica el franqueo de un burlete o de un cordón de material por deformación elástica de una porción, en particular del elemento de cierre, y después por retorno a la posición no tensionada elásticamente de dicha porción tras el franqueo del burlete o del cordón.

30 El recipiente puede estar al menos en parte realizado de material termoplástico. A título de ejemplos de materiales termoplásticos, se puede citar el polipropileno o el polietileno.

Alternativamente, el recipiente se realiza de material no termoplástico, en particular de vidrio o de metal (o aleación).

35 El recipiente puede ser de paredes rígidas o de paredes deformables, en particular en forma de un tubo o de un frasco tubo.

40 El recipiente puede comprender unos medios destinados a provocar o facilitar la distribución de la composición. A título de ejemplo, el recipiente puede ser de paredes deformables con el fin de provocar la salida de la composición en respuesta a una sobrepresión en el interior del recipiente, sobrepresión que es provocada por compresión elástica (o no elástica) de las paredes del recipiente. Alternativamente, en particular cuando el producto está en forma de una barra, este último puede ser arrastrado por un mecanismo de pistón. Aún en el caso de una barra, en particular de producto de maquillaje, el recipiente puede comprender un mecanismo, en particular de cremallera, o con una varilla roscada, o con una rampa helicoidal, y apto para desplazar una barra en dirección de dicha abertura. Tal mecanismo se describe por ejemplo en la patente FR 2 806 273 o en la patente FR 2 775 566. Tal mecanismo para un producto líquido está descrito en la patente FR 2 727 609.

50 El recipiente puede estar constituido de una caja con un fondo que delimita al menos un alojamiento que contiene la composición, y una tapa, en particular articulada en el fondo, y apta para recubrir al menos en parte dicho fondo. Tal caja se describe por ejemplo en la solicitud WO 03/018423 o en la patente FR 2 791 042.

El recipiente puede estar equipado de un escurridor dispuesto en la proximidad de la abertura del recipiente. Tal escurridor permite escurrir el aplicador y eventualmente la varilla de la cual puede ser solidario. Tal escurridor se describe por ejemplo en la patente FR 2 792 618.

55 La composición puede estar a la presión atmosférica en el interior del recipiente (a temperatura ambiente) o presurizada, en particular mediante un gas propulsor (aerosol). En este último caso, el recipiente está equipado de una válvula (del tipo de las utilizadas para los aerosoles).

60 Otras ventajas de la invención aparecerán a partir de la lectura de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1. Degradación de los corneodesmosinas en recinto climático

65 Las moléculas son formuladas en una base neutra Arlacel/Myrj. Los productos están en contacto con unos "strippings" barnizados en condiciones de temperatura, de higrometría y de tiempo de incubación definidos. Se busca la corneodesmosina por inmunodetección después de la incubación. Se estudia sobre una

inmunotransferencia después de la separación en electroforesis y transferencia sobre membrana. Después de un marcado específico con el anticuerpo G3619, se revela por quimioluminiscencia.

5 Se compara el producto Hydrovance®, que es una mezcla que comprende la N-(2-hidroxietil)-urea comercializado por la compañía National Starch, con la urea y con un control.

Fórmulas	n° de fórmula
Base Arlachel/Myrj	657236
Base + 5% Hydrovance®	658890
Base + 5% urea	658892

Modo operatorio:

10 Se recortan unos rectángulos de 3x3,5 cm² en unos “strippings” barnizados efectuados en la parte inferior de la pierna con piel seca. Se tratan por 42 mg de producto (4 mg/cm²) cada uno. Se realizan en paralelo unos controles y ensayos. Los ensayos son incubados a 37°C y con el 70% de humedad relativa durante 5 días; los controles son conservados durante 5 días a -20°C.

15 Para cada una de las muestras, se realizan y pesan unos polvos acetónicos. Las proteínas se extraen con 100 µl de tampón Laemmli completo. Son analizadas según el método de Bradford. El porcentaje de proteínas de cada muestra se ajusta y permitirá una comparación directa de las diferentes muestras.

20 Las proteínas son separadas por electroforesis SDS-Page sobre gel al 12% de acrilamida.

25 Después de la transferencia de las proteínas sobre membrana de PVDF, se realiza la inmunodetección con el anticuerpo anticorneodesmosina G3619 (Guy Serre) al 1/12500 según una técnica de transferencia Western clásica. La revelación se efectúa en quimioluminiscencia. Las bandas detectadas por fluorSmax (Biorad) son cuantificadas con el programa quantity-one.

Este experimento se repitió dos veces y durante el segundo experimento, las inmunotransferencias se realizaron tres veces.

30 Los resultados son una media de los 2 experimentos realizados.

Resultados:

Los resultados son expresados en porcentaje de corneodesmosina residual con respecto al control -80°C.

35 Cuanto más débil sea el porcentaje, más importante será la degradación y el efecto prodescamante.

	media de los 2 experimentos
base arlachel/Myrj	79
5% Hydrovance	23
5% urea	30

Hydrovance® tiene un efecto ligeramente superior a la urea.

40 Ejemplo 2. Potencial “queratolítico” sobre las proteínas del estrato córneo

Se conoce la urea por su actividad desnaturizante de las proteínas/queratolítica. Se ha realizado un desarrollo a fin de poner en evidencia un efecto de solubilización de las queratinas y de las proteínas difícilmente solubles del SC por los derivados de urea.

45 Modo operatorio:

50 Se preparan 30 mg de polvos acetónicos del estrato córneo de la parte inferior de la pierna de voluntarios y se ponen en contacto con 3 ml de agua + 2% CHAPS (detergente zwiteriónico) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se tritura después con “potter” y se centrifuga durante 10 minutos a 15000 g. Se elimina el sobrenadante. Este procedimiento permite eliminar las queratinas y proteínas muy solubles, que interferirían con la interpretación de los resultados. El residuo se recoge en 300 µl de agua + CHAPS y 20 µl son distribuidos en 10 tubos eppendorf. Cada molécula a estudiar se prepara con 2M de agua + 2% CHAPS.

55 Se mezclan 200 µl de una solución a los 20 µl de extracto de polvos acetónicos. Los ensayos se realizan por duplicado. Se realiza en paralelo un control sin activo. Se incuban las mezclas de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se Trituran con “potter” y después se incuban durante 50 minutos a temperatura ambiente. Se

centrifugan durante 10 minutos a 15000g. Los sobrenadantes se recogen y se diluyen al ¼ en tampón Laemmli 1X. Se realiza una electroforesis sobre gel al 12,5% de acrilamida seguida de una coloración con nitrato de plata.

Resultados

5 La composición de (N-(2-hidroxietil)-urea) (Hydrovance®) se distingue de la urea por la aparición de bandas de bajo PM; proteínas mejor extraídas o fragmentos generados durante la incubación.

Ejemplo 3. Potencial activador sobre proteasas ácidas

10 Activación de las proteasas ácidas

15 Se evalúa la propiedad de activar algunas proteasas ácidas de SC (estrato córneo). La medición de esta actividad se realiza gracias a una determinación por fluorimetría con la ayuda del kit Enzchek (Molecular Probes). Este protocolo utiliza un sustrato Bodipyfl-caséine que, cuando se hidroliza, libera fluorescencia. La fluorescencia es directamente proporcional a la actividad proteásica. Es leída directamente en placa de 96 pocillos con espectrofluorímetro a 750V a 485 nm de excitación y 535 nm de emisión.

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

Modo operatorio:

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

Se prepara un extracto enzimático a partir de polvos acetónicos.

30 Se ponen en contacto 2 ml de tampón PBS + 0,1% de TritonX100 durante 1h en hielo picado con 200 mg de polvos acetónicos de estrato córneo. La mezcla se tritura después con "potter" y después se centrifuga durante 10 minutos a 15000g a 4°C. Se recoge el sobrenadante. Se incorpora el sustrato Enzchek diluido al 1/200 en cada solución que contiene las moléculas. Los ensayos se repiten tres veces.

La mezcla de reacción se realiza directamente en placa blanca.

35 Se añaden 10 µl de extracto enzimático a 200 µl de solución que contiene el sustrato a 0, 1, 2 o 4M. Las lecturas se realizan a t0, t 2h, t 16h y t 24h.

Los resultados son representados en la figura anexa.

40 La urea a 1 y 2 M tiene un efecto ligeramente activador sobre las proteasas ácidas hasta dos horas después del principio de la incubación.

45 Por el contrario, para Hydrovance® (N-(2-hidroxietil)-urea) se señala un aumento importante de la actividad para las concentraciones de 1 y 2M 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.

Ejemplo 4: Composiciones

Crema de cuidado

TRIETANOLAMINA	0,3300
AGUA (y) HIDROXIETILUREA	10,0000
POLIISOBUTENO HIDROGENADO	5,0000
PROPILPARABENO	0,1000
METILPARABENO	0,2000
CARBÓMERO	0,3000
CICLOPENTASILOXANO	15,0000
AGUA	62,0700
ESTEARATO PEG-50	2,5000
ESTEARATO DE GLICERILO (y) ESTEARATO PEG-100	2,5000
ALCOHOL CETÍLICO	1,0000
ALCOHOL ESTEARÍLICO	1,0000

50 La crema se puede aplicar todas las tardes sobre la cara y el cuello.

- Fórmula con ésteres de azúcar

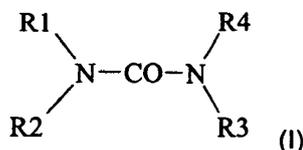
ES 2 593 040 T3

AGUA (y) HIDROXIETILUREA	10,0000
SHOREA ROBUSTA SEED BUTTER	2,0000
ACEITE DE SEMILLA DE <i>PRUNUS ARMENIACA</i> (ALBARICOQUE)	6,0000
DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA	0,3000
PROPILPARABENO	0,1000
METILPARABENO	0,2500
GOMA XANTANA	0,2500
POLIACRILAMIDA (y) C13-14 ISOPARAFINA (y) LAURETH-7	1,0000
CICLOHEXASILOXANO	10,0000
AGUA	64,1000
SESQUIESTEARATO DE METILGLUCOSA	2,0000
SESQUIESTEARATO DE METILGLUCOSA PEG-20	2,0000
ALCOHOL ESTEARÍLICO (y) CETEARETH-20	2,0000

La crema se puede aplicar de manera diaria.

REIVINDICACIONES

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



5

en la que:

10 R₁, R₂, R₃ y R₄ representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₄ o un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆ que puede contener de 1 a 5 grupos hidroxilos, en el que al menos uno de los radicales R₁ a R₄ representan un grupo hidroxialquilo,

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

15 en una composición que contiene un medio fisiológicamente aceptable, como agente destinado a estimular la descamación de la piel y/o de las mucosas.

2. Utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizada por que en la fórmula (I) R₁ designa un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆ y R₂, R₃, R₄ designan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₄.

20

3. Utilización según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que en la fórmula (I) R₁ designa un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆ que comprende de 1 a 5 grupos hidroxilos, y R₂, R₃, R₄ designan un átomo de hidrógeno.

25 4. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que en la fórmula (I) R₁ designa un grupo hidroxialquilo de C₂-C₆ que comprende 1 grupo hidroxilo.

5. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que R₁ designa un grupo hidroxialquilo de C₂-C₄ que comprende 1 grupo hidroxilo y R₂, R₃, R₄ designan un átomo de hidrógeno.

30

6. Utilización según al menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el compuesto de la 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

40

7. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el compuesto de la fórmula (I) es la N-(2-hidroxi-etil)-urea.

8. Utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) según una al menos de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que dicho compuesto estimula la degradación de la corneodesmosina.

45

9. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el compuesto de la fórmula (I) tiene una actividad queratolítica.

10. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el compuesto de la fórmula (I) estimula la actividad de las proteasas del estrato córneo, en particular de las proteasas ácidas.

50

11. Utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) según una al menos de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la composición es una composición exfoliante.

55

12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición está destinada a la limpieza de la piel y/o del cuero cabelludo.

13. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición está destinada a mejorar el estado de superficie de la piel y/o de los labios.
- 5 14. Utilización de al menos un compuesto de la fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición destinada al tratamiento de los síntomas asociados a los trastornos de la descamación.
- 10 15. Utilización según la reivindicación 14, caracterizada por que la composición está destinada al tratamiento de al menos un trastorno cutáneo seleccionado entre la ictiosis, la hiperqueratosis, las xerosis, la psoriasis, la dermatitis atópica, el acné, la caspa.
16. Utilización según una de las reivindicaciones 14 o 15, caracterizada por que la composición está destinada a favorecer la cicatrización.
- 15 17. Utilización según una al menos de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizada por que la composición es una composición cosmética y/o dermatológica para aplicación tópica sobre la piel y/o las mucosas y/o las faneras.
18. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada por que la composición contiene además al menos un agente que estimula la descamación diferente de los compuestos de la fórmula (I).
- 20 19. Utilización según la reivindicación 18, caracterizada por que el agente que estimula la descamación diferente de los compuestos de la fórmula (I) se selecciona del grupo que comprende los ácidos sulfónicos, los quelantes de calcio, los α -hidroxiácidos tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; el ácido ascórbico y sus derivados tales como el glucósido de ascorbilo y el ascorbil-fosfato de magnesio; la nicotinamida; la urea; y el ácido (N-2-hidroxietilpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los β -hidroxiácidos tales como el ácido salicílico y sus derivados, los retinoides, los extractos de castaña o de higo chumbo y unos compuestos reductores tales como la cisteína o los precursores de cisteína.
- 25 20. Utilización según una al menos de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición contiene además al menos un compuesto seleccionado entre las proteasas, las glicosidasas y las lipasas.
- 30 21. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la composición contiene además al menos un compuesto seleccionado entre los agentes hidratantes, los agentes que disminuyen o que inhiben la actividad de las proteasas nefastas, los agentes que estimulan la diferenciación epidérmica y los agentes anti-seborreicos.
- 35 22. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico para disminuir las irregularidades de superficie de la piel y/o de las mucosas, caracterizado por que se aplica sobre la piel o las mucosas al menos un compuesto de la fórmula (I) o una composición que lo contiene, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 40 23. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico de las materias queratínicas, caracterizado por que consiste en la aplicación de al menos dos componentes:
- 45 - un primer componente que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores,
- un segundo componente que comprende al menos un agente seleccionado entre las proteasas, las lipasas y las glicosidasas,
- 50 siendo estos dos componentes aplicados simultánea, conjunta o secuencialmente sobre la piel, las mucosas o las faneras.
24. Procedimiento de tratamiento cosmético según la reivindicación anterior, caracterizado por que al menos un compuesto seleccionado entre los agentes hidratantes, los agentes que disminuyen o que inhiben la actividad de las proteasas nefastas, los agentes que estimulan la diferenciación epidérmica, los agentes anti-seborreicos y los agentes descamantes, está además presente en el primer y/o el segundo componente.
- 55 25. Agente cosmético en forma de kit que comprende al menos dos componentes
- 60 - un primer componente que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones anteriores,
- un segundo componente que comprende al menos un agente seleccionado entre las proteasas, las lipasas y las glicosidasas,
- 65

siendo estos dos componentes aplicados simultánea, conjunta o secuencialmente sobre la piel, las mucosas o las faneras.

Figura 1

