

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 953**

51 Int. Cl.:

A61K 8/365	(2006.01)
A61K 8/368	(2006.01)
A61K 8/60	(2006.01)
A61K 8/66	(2006.01)
A61K 8/67	(2006.01)
A61K 8/97	(2006.01)
A61Q 19/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2006 PCT/US2006/032862**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2007 WO07024915**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2006 E 06802141 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1916993**

54 Título: **Composición cosmética que contiene un activador de proteasa**

30 Prioridad:

26.08.2005 US 711650 P

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

29.05.2017

73 Titular/es:

**ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 FIFTH AVENUE
NEW YORK, NY 10153, US**

72 Inventor/es:

**GIACOMONI, PAOLO, U.;
LENTINI, PETER, J.;
SYED, ISMAIL y
SPARACIO, ROSE, MARIE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 613 953 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

Composición cosmética que contiene un activador de proteasa

Campo de la invención

5 La presente invención desvela una composición cosmética para su aplicación sobre la piel. En particular, la presente invención desvela una composición cosmética que mejora el resplandor, el brillo, la tersura y el aspecto general de la piel, proporcionando un activador de enzimas residentes en el estrato córneo.

Antecedentes de la invención

10 La capa superior de la piel, conocida como estrato córneo, se compone principalmente de células que están compuestas fundamentalmente, de proteína queratina deshidratada. En un procedimiento normal denominado diferenciación, las células epidérmicas son empujadas gradualmente a la superficie por las células subyacentes, donde se exfolian. En los procedimientos anormales, es decir, cuando estas células no se exfolian, se acumulan en la superficie para formar tejido hiperqueratósico causando molestias. El tejido hiperqueratósico de los mamíferos incluye tilomas (callosidades y fisuras), helomas (callos), queratosis (pápulas) y placas de piel seca y escamas, incluyendo caspa.

15 La exfoliación es la eliminación de los corneocitos escamosos que están listos para desprenderse de la capa córnea, favoreciendo así una piel más suave, menos escamosa. La exfoliación mejora la limpieza de la piel, ayudando a eliminar mecánicamente la suciedad, la grasa y los microorganismos de la piel. Otros beneficios potenciales para la salud de la exfoliación además de una mayor eliminación de las placas (escamas) y de la grasa, como se sugirió anteriormente, son la reducción de las bacterias en la piel y, posiblemente, el aumento del flujo de sangre a la piel debido a la estimulación mecánica.

20 Los procedimientos comunes para el tratamiento del tejido hiperqueratinizado son la aplicación de agentes queratolíticos tales como los alfa-hidroxiácidos (AHA) o el ácido salicílico en vehículos para loción o crema o el raspado mecánico para inducir la exfoliación. Sin embargo, tales agentes queratolíticos y el raspado mecánico pueden tener desventajas, ya que tienden a irritar la epidermis normal. Por otra parte, la cantidad de ácido salicílico que se permite utilizar en cosméticos varía de un país a otro, lo que limita un poco la posibilidad de formular un producto para todos los mercados de ciertos consumidores, tales como aquellos con piel sensible. Además, el ácido salicílico tiene el potencial de ser irritante, pero en menor medida que los AHA. Los ingredientes tales como la glucosamina o sus análogos se han añadido al ácido salicílico para reducir la cantidad de ácido salicílico, sin embargo, sigue habiendo una necesidad de crear composiciones que proporcionen una exfoliación satisfactoria.

30 Se sabe que una fracción glucídica purificada de castaña regula la función de barrera de la piel normalizando el procedimiento de adhesión o descamación. Esta regulación se lleva a cabo mediante la reestructuración de los mecanismos de síntesis de los lípidos epidérmicos y la mejora de la diferenciación epidérmica. Por lo tanto, se ha descrito que la fracción purificada glucídica mantiene la homeostasis cutánea y el estado de hidratación de la piel. Por ejemplo, varios documentos de la técnica anterior (US2004/081681, US5571503, US5391373 y JP2001220344)

35 desvelan composiciones adecuadas para la exfoliación que comprenden un extracto de castaña y diversos compuestos tales como carbómero de papaína, palmitato de retinilo o resorcinol. Sin embargo, hasta ahora no se ha dado a conocer la combinación de un extracto de castaña con los otros componentes de la presente invención para exfoliar la piel mediante la modulación de la función enzimática en el estrato córneo.

40 Por lo tanto, hay una necesidad de una composición y procedimiento de un exfoliante que evite la irritación u otros efectos secundarios no deseados.

Sumario de la invención

La presente invención desvela una composición de exfoliación que comprende un activador de proteasa que comprende al menos un extracto de castaña, al menos un exfoliante y un vehículo cosméticamente aceptable.

45 La presente invención desvela además un procedimiento de exfoliación de la piel humana que comprende la etapa de combinar un activador de proteasa y un exfoliante para mejorar la actividad exfoliante del activador de proteasa tal como extracto de castaña y la aplicación tópica a la piel de una composición que comprende el activador de proteasa y del exfoliante.

Descripción detallada

50 En el estrato córneo, los corneocitos se mantienen unidos por enlaces proteicos, así como por enlaces sacáridos. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el uso de cremas y lociones ácidas provocan la ruptura de estos enlaces, pero con efectos secundarios no deseados como se describe anteriormente. Para romper los enlaces intercorneocitarios sin ácidos se cree que se debe actuar en ambos tipos de enlaces. La presente composición desvela un activador de proteasa con un exfoliante que mejora sorprendentemente la actividad de exfoliación del activador de proteasa. Una vez más, sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la combinación en la

composición de la invención mejora la actividad de las proteasas residentes tales como tripsina o quimotripsina para permitir el desplazamiento de los enlaces sacáridos mientras se rompen los enlaces proteicos. Además, se ha descubierto sorprendentemente que el efecto exfoliante inherente de un activador de proteasa, que de otro modo resulta insignificante en comparación con los agentes exfoliantes conocidos que actúan de acuerdo con un mecanismo separado, se mejora en la presencia de agentes exfoliantes conocidos que actúan mediante un mecanismo independiente.

La presente invención se refiere por tanto a una composición de exfoliación que comprende un activador de proteasa que es al menos un extracto de castaña de *Castanea sativa* de la familia *Fagaceae*, en la que el extracto de castaña se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, ceramidas, esfingosinas, fitosinas y lisina; al menos un exfoliante seleccionado del grupo que consiste en beta-hidroxiácidos, alfa-hidroxiácidos, N-acetil-D-glucosamina, enzimas proteolíticas y ácido retinoico y un vehículo cosméticamente aceptable.

Los activadores de proteasa por sí solos han demostrado poco efecto exfoliante inherente después de la aplicación sobre la piel, como se muestra en la Tabla 2 a continuación. Además, como se muestra adicionalmente en la Tabla 2 a continuación, las composiciones que comprenden una combinación de exfoliantes conocidos con un activador de proteasa han demostrado una mejora en el efecto exfoliante general después de la aplicación sobre la piel. La combinación de un activador de proteasa y un exfoliante sorprendentemente hace que el activador de proteasa tenga un mayor efecto exfoliante que el activador de proteasa por sí solo.

El primer ingrediente esencial de la composición de exfoliación como se desvela es un activador de proteasa que comprende al menos un extracto de castaña. El activador de proteasa se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos (por ejemplo, oligosacáridos), ceramidas, esfingosinas, fitosinas y lisina. Se pueden utilizar diferentes formas de extracto de castaña, incluyendo el agua y los extractos derivados alcohólicos y extractos glucídicos purificados e hidrolizados. Preferentemente, se usa una fracción purificada glucídica de castaña en la composición de la presente invención (disponible comercialmente como Recoverine[®] de Silab). Los componentes activos del extracto de castaña incluyen, pero no se limitan a ramnogalacturonanos y ácidos urónicos. Otros principios activos que actúan como activadores de proteasa que están disponibles comercialmente, incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, Exfolactive[®] de Silab, un extracto de oligosacáridos de nopal (chumbera).

El activador de proteasa se utiliza en una cantidad dictada por la constante del equilibrio de la reacción (Km). El activador de proteasa, en peso de los componentes activos en seco, se puede utilizar a partir de una cantidad de aproximadamente 0,001 a 10 %, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 8 % y lo más preferentemente de aproximadamente 0,4 a 6 %.

El segundo ingrediente esencial como se divulga es un exfoliante. El exfoliante es un ingrediente conocido para las personas de experiencia ordinaria en la técnica para ayudar en la exfoliación de la piel. Exfoliantes de la presente invención son los beta-hidroxiácidos, alfa-hidroxiácidos, N-acetil-D-glucosamina, enzimas proteolíticas y ácido retinoico. Los beta-hidroxiácidos y los alfa-hidroxiácidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido metil-láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido sacárico, ácido glucoheptónico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido pirúvico y ácido tartrónico. Las enzimas proteolíticas se pueden seleccionar del grupo que consiste en papaína, pepsina, peptidasa, tripsina y enteroquinasa. Particularmente preferido en la presente invención es la N-acetil-D-glucosamina como el exfoliante o la N-acetil-D-glucosamina y el beta hidroxiácido en combinación como el exfoliante en combinación con el inhibidor de proteasa. Más particularmente preferido, el beta hidroxiácido es el ácido salicílico.

El exfoliante puede usarse en una cantidad de aproximadamente 0,01 a 20 %, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 5 %, y más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 2,0 %, aunque las cantidades pueden variar dependiendo del exfoliante elegido para la composición. Por ejemplo, cuando el exfoliante es N-acetil-D-glucosamina, la cantidad útil en la presente invención es de aproximadamente 0,01 a 2,0 %, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 1,0 % y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a 0,5 % y cuando el exfoliante es el ácido salicílico, la cantidad útil en la presente invención es de 0,01 a 5,0 %, preferentemente de 0,05 a 2,0 % y lo más preferentemente de 0,1 a 1,0 %.

La presente composición se puede utilizar en prácticamente cualquier tipo de vehículo por vía tópica útil, en cantidades capaces de aumentar el efecto exfoliante después de la aplicación sobre la piel. Los vehículos serán aquellos que son cosméticamente aceptables, es decir, un vehículo para uso cosmético, destinado a la aplicación a la piel, vehículo que suministra los componentes activos al objetivo previsto y que no causará daño al ser humano medio cuando se aplica a la superficie destinada a tratar. Como se usa en la presente memoria, "cosmético" se entenderá que abarca cosméticos humanos con los que el componente activo es compatible, por ejemplo, un gel, una crema, una loción, una pomada, un aerosol, una barra sólida, un polvo, una suspensión, una dispersión y similares. Las técnicas para la formulación de diversos tipos de vehículos son bien conocidas para los expertos en la técnica, y se pueden encontrar, por ejemplo, en Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry, Williams and Schmitt, eds., Blackie Academic and Professional, Segunda Edición, 1996 Harry's Cosmetology, Octava Edición, M. Reiger, ed. (2000) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edición, A. Gennaro, ed. (2003), cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria aquí por referencia.

5 Cualquier composición típica que es útil para la administración tópica, por ejemplo, dispersiones acuosas, composiciones anhidras, emulsiones múltiples (silicona/aceite-en-agua, agua-en-aceite/silicona), microemulsiones, nanoemulsiones), se puede emplear, siempre los componentes sean compatibles con los ingredientes esenciales de la presente invención. Por ejemplo, algunos emulsionantes de silicona pueden no ser compatibles con ciertos
5 ingredientes, en cuyo caso se debe utilizar una composición de emulsión no basada en silicona. Tal necesidad se puede determinar a través de la experimentación de rutina.

Componentes opcionales

10 Los componentes adicionales incluyen, pero no se limitan a antioxidantes (tales como BHT); agentes quelantes (tales como EDTA disódico); conservantes (tales como metil parabeno); fragancias (tales como pineno); humectantes (tales como glicerina); agentes humectantes (tales como colesterol, butilenos glicol); vitaminas (tales como tocoferol); filtros solares (tales como metoxicinamato de octilo, dióxido de titanio, óxido de zinc, derivados de alcanfor, cinnamatos, salicilatos, benzofenonas, triazinas, derivados PABA, derivados difenilacrilato y derivados dibenzoilmetano) y similares.

15 Las composiciones también pueden abarcar uno o más componentes activos adicionales y como tales pueden ser tanto composiciones cosméticas como farmacéuticas, además de cosméticos exfoliantes, tales como agentes anti-
20 envejecimiento y las concentraciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica para determinar la eficacia del producto como se describe en la presente invención. Tales componentes activos adicionales se añaden a concentraciones tales que no interfieran con las propiedades exfoliantes de la composición de la invención y no contribuyan a los efectos secundarios negativos, tales como irritación. Ejemplos de principios activos útiles incluyen, pero no se limitan a, los que mejoran o erradican las manchas de la edad, queratosis y arrugas, analgésicos, anestésicos, agentes anti-acné, antibacterianos, agentes antilevaduras, agentes antifúngicos, agentes antivirales, agentes antidermatitis, agentes antipruriginosos, antieméticos, agentes antihiperqueratolíticos, agentes anti-piel
25 seca, agentes antipsoriásicos, agentes antiseborreicos, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antihistamínicos, agentes cicatrizantes, vitaminas, corticosteroides, agentes de bronceado u hormonas. Ejemplos más específicos de agentes activos útiles incluyen tocoferol y ésteres y derivados de amida de los mismos; cartílago de tiburón; proteínas de la leche; DHEA y derivados del mismo; agentes cardiovasculares tópicos; clotrimazol, ketoconazol, miconozol, griseofulvina, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclocilina, hidroquinona, minociclina, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolina, albuterol, hidrocortisona, 21-acetato-hidrocortisona 17-valerato, hidrocortisona 17-butilato,
30 valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, acetónido de triaminolona, flucicsonida, clobetasol, propionato, peróxido de benzoílo, crotamitón, propranolol, prometazina y mezclas de los mismos.

Las realizaciones particularmente preferidas de las presentes formulaciones son fórmulas para el cuidado de la piel utilizadas como composiciones exfoliantes.

35 Las composiciones se formulan con los ingredientes solubles en agua mezclados entre sí, los ingredientes solubles en aceite mezclados entre sí, y la adición de la mezcla de aceite a la mezcla de agua o la mezcla de agua a la mezcla de aceite, dependiendo del tipo de emulsión deseada.

Procedimientos de uso

40 Las presentes composiciones son particularmente útiles como productos de los procedimientos de mejora de la exfoliación en la piel humana (en particular, la mejora de la uniformidad de la exfoliación en la cara) y la mejora del aspecto de la piel con composiciones cosméticas, así como la disminución de la aparición de líneas y arrugas en la piel. Los procedimientos de la presente invención desvelan la mejora de la actividad exfoliante del activador de proteasa. La presente invención se refiere por tanto a un procedimiento de exfoliación de la piel humana que comprende aplicar la composición que comprende un activador de proteasa que es al menos un extracto de castaña de *Castanea sativa* de la familia *Fagaceae*, en el que el extracto de castaña se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, ceramidas, esfingosinas, fitosinas y lisina; al menos un exfoliante seleccionado del grupo que consiste en beta-hidroxiácidos, alfa-hidroxiácidos, N-acetil-D-glucosamina, enzimas proteolíticas y ácido retinoico y un vehículo cosméticamente aceptable. Más preferentemente, el extracto de castaña es una fracción purificada glucídica de castaña o un extracto hidrolizado de castaña. Preferentemente, el exfoliante es N-acetil-D-glucosamina y un beta hidroxiácido. Más preferentemente, el beta hidroxiácido es el ácido salicílico.

50 Tales procedimientos comprenden la administración o la aplicación tópica a la piel de una cantidad segura y eficaz de la composición de la presente invención. Las cantidades de los componentes en las composiciones pueden variar dependiendo del nivel de exfoliación deseada y del tipo de piel del individuo.

55 Se sugiere como un ejemplo que la aplicación tópica varíe de aproximadamente una vez por mes a aproximadamente dos veces al día, preferentemente de aproximadamente una vez cada semana a aproximadamente una vez cada dos días, más preferentemente aproximadamente una vez por día. Preferentemente, la composición se aplica en una cantidad de 2 mg/cm² a 100 mg/cm². La cantidad de composición aplicada a la piel variará dependiendo de cobertura deseada.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención, pero la invención no está limitada a ellos.

Ejemplo 1

Las composiciones que comprenden la composición de la invención que incluye extracto de castaña (Recoverine®) solo se compara con exfoliantes conocidos de ácido salicílico y N-acetil glucosamina (NADG) para la exfoliación en un período de 24 horas.

5 Veinte mujeres se aplican productos a la cara dos veces, una por la mañana y otra por la noche. Una formulación se aplica a la mitad derecha de la cara, mientras que una segunda formulación se aplica a la mitad izquierda de la cara.

A la mañana siguiente, la exfoliación de la piel se evalúa a través de D-Squames (CuDerm Corporation, Dallas, Texas). Estos discos revestidos transparentes de 22 mm de diámetro tienen una capa homogénea de adhesivo que elimina los corneocitos superficiales del estrato córneo. Se toman de cada sitio dos D-Squames en cada visita y se montan en portaobjetos de microscopio transparentes. Los portaobjetos se iluminan en una caja de luz y se visualizan con una cámara de vídeo CCD. Las imágenes de vídeo de las muestras son capturadas por un ordenador personal y se procesan con un programa de análisis de imágenes, Optimas 6.51. La densidad óptica integrada (DOI) se evalúa para la exfoliación de la piel. A medida que disminuye la DOI, menos células sueltas y placas se eliminan y, por lo tanto, más tersa es la piel.

15 La fórmula base para las pruebas realizadas se proporciona a continuación en la Tabla 1 y los resultados se proporcionan en la Tabla 2 a continuación. La cantidad de agua se ajusta para acomodar la adición del extracto de castaña y los exfoliantes probados en el presente experimento. Además de los ingredientes esenciales, la composición anterior incluye ingredientes adicionales tales como un conservante, agentes hidratantes y espesante.

Tabla 1

INGREDIENTE	CANTIDAD
Agua	84,85 %
Lexol GT-865/Liponate G	8,50 %
Simulgel 600 (copolímero de acrilamida/acriloidimetil taurato de sodio e isohexadecano y polisorbato 80)	1,00 %
1,3 butilenglicol	2,00 %
Fenoxetol (fenoxietanol)	0,70 %
Sensiva SC 50 (2-etilhexil gliceriléter)	0,50 %
Caprililglicol (Diocide®)	0,70 %
Vanzan® NF-F (goma xantana)	0,50 %
EDTA BD / NA2 (sal del ácido etilendiaminotetraacético disódico)	0,050 %
TOTAL	98,80 %

20

Resultados

Tabla 2

	Extracto de castaña (%)	N-acetil-D-glucosamina (%)	Salisomas (%) (que contienen ácido salicílico 10 %)	Mejora del parámetro de exfoliación (%)
G1	0	0,2	0	10
Y1	0	0,2	5,0	15
G2	1	0,2	0	12
O	4	0,2	0	16
Y2	4	0,2	5,0	20
	5	0	5,0	14
G3	5	0	0	2

25 Como se observa en las tablas anteriores, una composición que comprende extracto de castaña (Recoverine®) en una cantidad solo de 5 %, produce únicamente un aumento de 2 % en la mejora del parámetro de exfoliación (%) basado en mediciones DOI como se describe anteriormente en comparación con un control sin exfoliante (ver fila G3), mientras que una composición que contiene el exfoliante conocido N-acetil-D-glucosamina (NADG) en una cantidad de 0,2 % aumenta la mejora del parámetro de exfoliación hasta el 10 % con respecto al control (ver fila G1). Por lo tanto, Recoverine® se considera relativamente menos eficaz que NADG como un agente exfoliante.

30

Sin embargo, sorprendentemente, una composición que contiene una combinación de NADG 0,2 % y Recoverine® en una cantidad de 1 % y 4 % produce un aumento en la capacidad de mejora del parámetro de exfoliación respecto a la composición solo de NADG 0,2 %, del 10 % al 12 % y del 10 % al 16 %, respectivamente (ver filas G2 y O cada una en comparación con la fila G1). En conclusión, Recoverine®, considerado como un exfoliante deficiente en comparación con NADG, cuando se añade a un exfoliante conocido, inesperadamente demuestra una mayor capacidad de mejora del parámetro de exfoliación. Cuando se analizaron solos, Recoverine® 5 % produce una mejora del parámetro de exfoliación del 2 % respecto a un control (ver fila G3); mientras que, cuando se analizan en combinación con NADG 0,2 %, Recoverine® 1 % produce una mejora del parámetro de exfoliación del 2 % respecto a NADG 0,2 % solo ($12\% - 10\% = 2\%$; ver filas G2 y G1) y Recoverine® 4 % proporciona una mejora en el parámetro de exfoliación del 6 % respecto a NADG 0,2 % solo ($16\% - 10\% = 6\%$; ver filas S y G1). Esto es sorprendente porque la combinación de Recoverine® 4 % con NADG 0,2 % produce un aumento de 3 veces (2 % solo, como se muestra en la fila G3 frente a 6 % en combinación con NADG 0,2 % como se muestra en las filas O y G1; $2\% * 3 = 6\%$) en la mejora del parámetro de exfoliación en comparación con Recoverine® solo.

Con respecto a la combinación de Recoverine® 1 % en combinación con NADG 0,2 %, el resultado es igualmente si no más sorprendente, ya que Recoverine® 1 % en combinación con NADG 0,2 % exhibe actividad con respecto a la exfoliación comparable a Recoverine® 5 % solo (es decir, Recoverine® 5 % solo proporciona una mejora del parámetro de exfoliación del 2 % como se muestra en la fila G3, en comparación con Recoverine® 1 % que también proporciona una mejora del parámetro de exfoliación del 2 % cuando se combina con NADG 0,2 % como se muestra en las filas G2 y G1). Por lo tanto, Recoverine® 1 % en combinación con NADG 0,2 % es 5 veces más eficaz que Recoverine® 5 % solo.

Un efecto similar se encuentra con Recoverine® en combinación con NADG 0,2 % y ácido salicílico presente en la cantidad de Salisomes® 5 % que contienen ácido salicílico 10 %. Cuando Recoverine® 4 % se añade a una combinación de NADG 0,2 % y ácido salicílico (Salisomes® 5 % que contiene ácido salicílico 10 %) la mejora del parámetro de exfoliación aumenta desde el 15 % sin Recoverine® (ver fila Y1) hasta el 20 % con Recoverine® (ver fila Y2), un aumento del 5 %. Este aumento es de nuevo mejor que la mejora del parámetro de exfoliación exhibida por Recoverine® 5 % solo (ver fila G3). De hecho, Recoverine® 4 % en combinación con NADG 0,2 % y Salisomes® 5 % que contiene ácido salicílico 10 % es de al menos 3 veces más eficaz que Recoverine® 5 % solo en la mejora del parámetro de exfoliación (Recoverine® 4 % añadido a una combinación de NADG 0,2 % y Salisomes® 5 % que contiene ácido salicílico 10 % produce un aumento del 5 % en la mejora del parámetro de exfoliación (ver filas Y1 y Y2) en comparación con Recoverine® 5 % solo que produce un aumento del 2 % en la mejora del parámetro de exfoliación (ver fila G3)). Basándose en los datos anteriores, se necesitaría aproximadamente Recoverine® 12,5 % solo para producir un aumento del 5 % en el parámetro de exfoliación en comparación con Recoverine® 4 % en combinación con NADG 0,2 % y Salisomes® 5 % que contiene ácido salicílico 10 % ($12,5\%$ dividido por 4% es $3,125\%$, y por lo tanto, Recoverine® 4 % en combinación con NADG 0,2 % y Salisomes® 5 % que contiene ácido salicílico 10 % es al menos 3 veces más eficaz que Recoverine® 5 % solo.) Por lo tanto, Recoverine® aumenta su acción como agente exfoliante cuando se combina con un agente exfoliante conocido.

Se debe entender que las formas específicas de la invención, ilustradas y descritas en la presente memoria, pretenden ser sólo representativas. Los cambios que incluyen, pero que no se limitan a los sugeridos en esta memoria descriptiva, se pueden hacer en las realizaciones ilustradas sin alejarse de las enseñanzas claras de la divulgación. Por consiguiente, para determinar el alcance completo de la invención, debe hacerse referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición exfoliante que comprende:
 - un activador de proteasa que es al menos un extracto de castaña de *Castanea sativa* de la familia *Fagaceae*, en la que el extracto de castaña se selecciona del grupo que consiste en polisacáridos, oligosacáridos, ceramidas, esfingosinas, fitosinas y lisina;
 - al menos un exfoliante seleccionado del grupo que consiste en beta-hidroxiácidos, alfa-hidroxiácidos, N-acetil-D-glucosamina, enzimas proteolíticas y ácido retinoico, y un vehículo cosméticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el extracto de castaña es una fracción glucídica purificada de castaña o un extracto de castaña hidrolizado.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el extracto de castaña es una fracción glucídica purificada de castaña.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que los beta-hidroxiácidos y los alfa-hidroxiácidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido metil-láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido sacárico, ácido glucoheptónico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido pirúvico y ácido tartrónico.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que las enzimas proteolíticas se seleccionan del grupo que consiste en papaína, pepsina, peptidasa, tripsina y enteroquinasa.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el exfoliante es una combinación de beta-hidroxiácido y N-acetil-D-glucosamina.
7. La composición de la reivindicación 6, en la que el exfoliante es una combinación de ácido salicílico y N-acetil-D-glucosamina.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que el exfoliante es N-acetil-D-glucosamina.
9. Un procedimiento de exfoliación de la piel humana que comprende aplicar a la piel la composición de la reivindicación 1.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en la que el extracto de castaña es una fracción glucídica purificada de castaña o un extracto hidrolizado de castaña.
11. El procedimiento de la reivindicación 9, en la que el exfoliante se selecciona del grupo que consiste en beta-hidroxiácidos, alfa-hidroxiácidos, N-acetil-D-glucosamina y enzimas proteolíticas.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en la que los beta-hidroxiácidos y los alfa-hidroxiácidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido retinoico, ácido metil-láctico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido sacárico, ácido glucoheptónico, ácido galacturónico, ácido glucurónico, ácido mandélico, ácido múxico, ácido pirúvico y ácido tartrónico.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en la que las enzimas proteolíticas se seleccionan del grupo que consiste en papaína, pepsina, peptidasa, tripsina y enteroquinasa.