

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 634**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2006 PCT/IB2006/003912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2007 WO07054833**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2006 E 06842348 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 1965757**

54 Título: **Uso cosmético de una hidroxialquilurea como un agente para el tratamiento de afecciones descamativas del cuero cabelludo; composiciones y procedimientos de tratamiento cosmético**

30 Prioridad:

14.11.2005 FR 0553442
22.11.2005 US 738563 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LEREBOUR, GÉRALDINE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 634 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

Uso cosmético de una hidroxialquilurea como un agente para el tratamiento de afecciones descamativas del cuero cabelludo; composiciones y procedimientos de tratamiento cosmético

- 5 La presente invención se refiere al uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) particular como un agente para el tratamiento de la caspa.

La presente invención también se refiere al uso como medicamento de al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) particular para el tratamiento de afecciones descamativas del cuero cabelludo, en particular caspa y dermatitis seborreica.

- 10 La invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento cosmético para combatir la caspa, que consiste en aplicar al cabello y/o al cuero cabelludo una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea de fórmula particular.

Los trastornos descamativos del cabello y/o del cuero cabelludo tales como caspa o dermatitis seborreica están asociados, en particular, con la presencia permanente de una levadura característica del género *Malassezia* (*ovalis*, *orbiculare* o *furfur*), siendo conocido este género anteriormente como *Pityrosporum* (*ovale* u *orbiculare*).

- 15 Para combatir los trastornos descamativos del cuero cabelludo y, en particular, la caspa o la dermatitis seborreica, es práctica conocida utilizar agentes antifúngicos aplicados tópicamente en diversas formas. Estos agentes se dirigen, en virtud de su poder antifúngico, a la eliminación o el control de la multiplicación de una levadura residente del cuero cabelludo, que pertenece al género *Malassezia* y sus variantes (*M. ovalis*, *M. orbiculare* o *M. furfur*).

- 20 Muchos agentes se reivindican, conocen y utilizan para este fin, entre los que se puede hacer mención a piritona de zinc, omadina, alquitrane, triclosan, piroctona olamina, disulfuro de selenio y, más recientemente, tropolona e hinokitiol (Research Disclosure No. 429, enero de 2000).

- 25 La actividad antifúngica de estas sustancias hacia una levadura característica del género *Malassezia* no es suficientemente satisfactoria. Algunos de estos agentes activos tienen problemas de formulación a causa de la incompatibilidad con determinados ingredientes, por ejemplo piroctona olamina. La mayoría de ellos, después de la aplicación al cuero cabelludo, no proporcionan poder hidratante alguno.

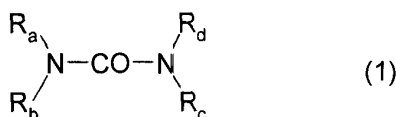
El documento WO03/086291 describe un método de tratar trastornos cosméticos y dermatológicos con una composición que comprende un complejo molecular formado entre urea y una sustancia funcional que comprende al menos un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo.

- 30 El documento WO87/04617 describe una composición activa para el tratamiento de enfermedades hiperqueratóticas de la piel, eczema seborreico, dermatomicosis y onicomycosis, piel engrosada y agrietada, que comprende 40-80% de propilenglicol y/o polietilenglicol, y 5-20% de urea.

Por tanto, existe todavía una necesidad de nuevos agentes activos que tengan simultáneamente una buena actividad antifúngica, permitiendo condiciones descamativas del cuero cabelludo a ser tratada de manera eficiente, y poder hidratante.

- 35 La solicitante ha descubierto ahora, sorprendente e inesperadamente, que los compuestos de hidroxialquilurea de fórmula (1), que se definirán con mayor detalle más adelante en esta memoria, tienen buena actividad antifúngica hacia una levadura característica del género *Malassezia* y también propiedades hidratantes.

Un primer objeto de la invención concierne al uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea correspondiente a la fórmula general (1):



en la que R_a , R_b , R_c y R_d representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 o un grupo hidroxialquilo C_2 - C_6 que contiene posiblemente de 1 a 5 grupos hidroxilo, representando al menos uno de los radicales R_a - R_d un grupo hidroxialquilo, y también las sales, solvatos e isómeros de la misma, como un agente para tratar la caspa.

Otro objeto de la invención se refiere a una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero del mismo y al menos otro agente activo para combatir afecciones descamativas del cuero cabelludo y, más particularmente, la caspa y la dermatitis seborreica.

Otro objeto de la invención concierne a la hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero del mismo, para su uso como medicamento para tratar afecciones descamativas del cuero cabelludo.

La invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético para combatir la caspa, que consiste en aplicar al cabello y/o al cuero cabelludo al menos una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero del mismo.

La expresión "medio fisiológicamente aceptable" significa un medio no tóxico que se puede aplicar al cuero cabelludo y el cabello humanos.

En la fórmula (1), entre los grupos alquilo, se puede hacer mención especialmente a grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo.

Los compuestos de fórmula (1) que son preferidos son los que contienen sólo un grupo hidroxialquilo, es decir, aquellos para los que R_a es un grupo hidroxialquilo y R_b , R_c y R_d representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 . Se prefieren más particularmente los compuestos de fórmula (1) para los cuales R_a es un grupo hidroxialquilo y R_b , R_c y R_d representan cada uno un átomo de hidrógeno.

Entre los grupos hidroxialquilo se prefieren los que contienen sólo un grupo hidroxilo y, en particular, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo e hidroxihexilo. Se prefiere el grupo hidroxietilo.

Compuestos preferidos de fórmula (1) que se pueden mencionar incluyen N-(2-hidroxietil)urea; N-(2-hidroxipropil)urea; N-(3-hidroxipropil)urea; N-(2,3-dihidroxipropil)urea; N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea; N-metil-N-(1,3,4,5,6-pentahidroxil-2-hexil)urea; N-metil-N'-(1-hidroxil-2-metil-2-propil)urea; N-(1-hidroxil-2-metil-2-propil)urea; N-(1,3-dihidroxil-2-propil)urea; N-[tris(hidroximetil)-metil]urea; N-etil-N'-(2-hidroxietil)urea; N,N-bis(2-hidroxietil)urea; N,N'-bis(2-hidroxietil)-urea; N,N-bis(2-hidroxipropil)urea; N,N'-bis(2-hidroxipropil)urea; N,N-bis(2-hidroxietil)-N'-propilurea; N,N-bis(2-hidroxipropil)-N'-(2-hidroxietil)urea; N-terc.-butil-N'-(2-hidroxietil)-N'-(2-hidroxipropil)-urea; N-(1,3-dihidroxil-2-propil)-N'-(2-hidroxietil)-urea; N,N-bis(2-hidroxietil)-N',N'-dimetilurea; N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)urea; y N',N'-bis(2-hidroxietil)-N',N'-bis(2-hidroxipropil)urea.

Un compuesto que se prefiere particularmente para su uso en la presente invención es N-(2-hidroxietil)urea, al que se alude en lo que sigue en esta memoria como "hidroxietilurea".

Las hidroxialquilureas de fórmula (1) se pueden preparar tal como se describe especialmente en la solicitud de patente DE-A-2 703 185. Entre éstas, la hidroxietilurea también está disponible comercialmente, en forma de una mezcla a 50% en peso en agua, de la compañía National Starch bajo el nombre comercial Hydrovance®.

Sales de tales compuestos que se pueden mencionar incluyen las sales de ácidos minerales tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico y ácido bórico. Se puede hacer mención también a las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o más grupos ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico. Pueden ser ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o ácidos alternativamente aromáticos. Estos ácidos también pueden comprender uno o más heteroátomos seleccionados de

entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se puede hacer mención especial al ácido propiónico, ácido acético, ácido tereftálico, ácido cítrico y ácido tartárico.

5 El término "solvato" significa una mezcla estequiométrica de dicho compuesto de fórmula (1) con una o más moléculas de agua o moléculas de disolvente orgánico, derivándose una mezcla de este tipo de la síntesis del compuesto de fórmula (1).

Las hidroxialquileas de acuerdo con la invención están preferiblemente presentes en las composiciones de acuerdo con la invención en contenidos de desde 0,01% a 50% en peso, más preferentemente de 0,1% a 20% en peso e incluso más preferiblemente de 0,1% a 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 De acuerdo con la invención, las afecciones descamativas del cabello y/o del cuero cabelludo son, por ejemplo, la caspa y la dermatitis seborreica. Preferiblemente, dichas afecciones descamativas del cuero cabelludo son las inducidas por la levadura del género *Malassezia* spp.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden estar destinadas para la aplicación cosmética o farmacéutica y, en particular, dermatológica. Preferiblemente, las composiciones de acuerdo con la invención están destinadas a la aplicación cosmética.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención se aplican generalmente al cuero cabelludo o al cabello.

De acuerdo con el modo de administración, la composición de la invención puede estar en cualquier forma galénica normalmente utilizada, particularmente en cosmetología. Una composición preferida de la invención es una composición cosmética para aplicación tópica.

20 La composición de acuerdo con la invención, después de la aplicación al cabello humano y al cuero cabelludo, puede dejarse en o enjuagarse con agua o con champú. Puede estar en cualquier forma utilizada convencionalmente en el sector considerado, por ejemplo, en forma de una disolución acuosa u oleosa o de una dispersión del tipo loción o suero, emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida del tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o inversamente (W/O), o suspensiones o emulsiones de consistencia blanda del tipo crema o gel acuoso o anhidro o, alternativamente, microcápsulas, micropartículas o
25 dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos habituales.

30 La composición que puede utilizarse de acuerdo con la invención también puede ser una composición para el cuidado del cabello, y especialmente un champú, una loción de fijadores para el cabello, una loción tratante, una crema de peinado o gel, una composición de tinte (especialmente tintes de oxidación), opcionalmente en forma de champús colorantes, lociones reestructurantes para el cabello, una composición de permanente (especialmente una composición para la primera fase de una operación de permanente), una preparación (loción, gel o champú) para combatir la pérdida de cabello, un champú antiparasitario.

Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones que se pueden utilizar de acuerdo con la invención son las convencionalmente utilizadas en los campos considerados.

35 Las composiciones que pueden utilizarse de acuerdo con la invención también pueden consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o pastillas de limpieza.

Las composiciones que pueden utilizarse de acuerdo con la invención también se pueden envasar en forma de una composición para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión.

40 Las composiciones de acuerdo con la invención contienen un medio fisiológicamente aceptable. En particular, este medio contiene una fase acuosa que contiene agua y opcionalmente al menos un disolvente orgánico miscible en agua, por ejemplo monoalcoholes C₂-C₆ tales como etanol, isopropanol o n-butanol, polioles, por ejemplo, propilenglicol o glicerol, o glicol-éteres. Este medio puede contener una fase oleosa que contiene una o más sustancias grasas que son líquidos a temperatura ambiente (25°C) y presión atmosférica, y que son inmiscibles en agua, conocidas como "aceites".

El medio fisiológicamente aceptable puede comprender también al menos un tensioactivo seleccionado entre tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos y tensioactivos anfóteros, y mezclas de los mismos.

- 5 Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden contener como base de lavado al menos un tensioactivo seleccionado entre tensioactivos aniónicos, no iónicos y anfóteros, y mezclas de los mismos.

10 Como agentes tensioactivos aniónicos que se pueden utilizar en la presente invención se pueden hacer mención especialmente a sales, en particular sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, sales de amonio, sales de aminas, sales de aminoalcoholes o sales de metales alcalino-térreos, por ejemplo sales de magnesio, de los tipos siguientes: sulfatos de alquilo, alquil-éter sulfatos, alquilamido-éter sulfatos, alquilaril-poliéter sulfatos, sulfatos de monoglicéridos; sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilamida, sulfonatos de alquilarilo, sulfonatos de α -olefina, sulfonatos de parafina, sulfosuccinatos de alquilo, sulfosuccinatos de alquil-éter, sulfosuccinatos de alquilamida, sulfoacetatos de alquilo, sarcosinatos de acilo y glutamatos de acilo, los grupos alquilo y acilo de todos estos compuestos que contienen de 6 a 24 átomos de carbono y el grupo arilo designa preferiblemente un grupo fenilo o bencilo, y mezclas de los mismos.

15 También es posible utilizar como tensioactivos aniónicos monoésteres de alquilo C_{6-24} y de ácidos poliglucósido-dicarboxílicos, tales como citratos de alquil-glucósido, tartratos de polialquil-glucósido y sulfosuccinatos de polialquil-glucósido, sulfosuccinamatos de alquilo, isetionatos de acilo y N-acitauratos, conteniendo el grupo alquilo o acilo de todos estos compuestos de 12 a 20 átomos de carbono, y mezclas de los mismos.

20 Otro grupo de tensioactivos aniónicos que pueden utilizarse en la composición de la presente invención es el de lactilatos de acilo, en el que el grupo acilo contiene de 8 a 20 átomos de carbono.

Además, también se puede hacer mención a ácidos alquil-D-galactosidurónicos y sales de los mismos, y también a ácidos (alquil C_{6-24})éter-carboxílicos polioxialquilenados, ácidos (alquil C_{6-24})(aril C_{6-24})éter-carboxílicos polioxialquilenados y ácidos (alquil C_{6-24})amidoéter-carboxílicos polioxialquilenados y sus sales, en particular las que comprenden de 2 a 50 unidades de óxido de etileno, y mezclas de los mismos.

25 Sulfatos de alquilo, sulfatos de alquil-éter y carboxilatos de alquil-éter, y sus mezclas, se utilizan preferiblemente como agente tensioactivo aniónico, en particular en forma de metal alcalino, metal alcalino-térreo, amonio, amina o sales de aminoalcoholes.

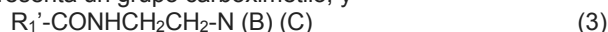
30 Como tensioactivos anfóteros que se pueden utilizar en la presente invención, se puede hacer mención especial a derivados de aminas secundarias o terciarias alifáticas, en donde el grupo alifático es una cadena lineal o ramificada que contiene de 8 a 22 átomos de carbono y que contiene al menos un grupo aniónico, por ejemplo un grupo carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato o fosfonato. Se puede hacer mención también a alquil (C_8-C_{20})betaínas, sulfobetaínas, alquil (C_8-C_{20})amido-alquil (C_6-C_8)betaínas o alquil (C_8-C_{20})amido-alquil (C_6-C_8)sulfobetaínas, y mezclas de las mismas.

35 Entre los derivados de aminas, se puede hacer mención a los productos vendidos bajo el nombre Miranol® tal como se describe en las patentes de EE.UU. 2 528 378 y 2 781 354 y clasificados en el diccionario CTFA, 3ª edición, 1982, bajo los nombres Anfocarboxiglicinato y Anfocarboxipropionato, que tienen las estructuras respectivas (2) y (3):



en la que:

- 40 - R_1 representa un grupo alquilo derivado de un ácido $R_1\text{-COOH}$ presente en el aceite de coco hidrolizado, un grupo heptilo, nonilo o undecilo,
 - R_2 representa un grupo β -hidroxietilo, y
 - R_3 representa un grupo carboximetilo; y



45 en la que:

- B representa $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OX}'$,
 - C representa $\text{-(CH}_2\text{)}_z\text{-Y}'$, con $z = 1$ ó 2 ,
 - X' representa un grupo $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$ o un átomo de hidrógeno,

- Y' representa un grupo -COOH o -CH₂-CHOH-SO₃H,
 - R₁' representa un grupo alquilo de un ácido R₁'-COOH presente en el aceite de coco o en el aceite de linaza hidrolizado, un grupo alquilo, en particular un grupo alquilo C₁₇ y su forma iso, un grupo C₁₇ insaturado.

5 Estos compuestos están clasificados en el diccionario CTFA, 5ª edición, 1993, bajo el nombre cocoanfodiacetato disódico, lauroanfodiacetato disódico, caprilanfodiacetato disódico, caprilanfodiacetato disódico, cocoanfodipropionato disódico, lauroanfodipropionato disódico, caprilanfodipropionato disódico, caprilanfodipropionato disódico, ácido lauroanfodipropiónico, ácido cocoanfodipropiónico.

A modo de ejemplo se puede hacer mención al cocoanfodiacetato comercializado por la compañía Rhodia con el nombre comercial Miranol® C2M concentrate.

10 Entre los tensioactivos anfóteros que se utilizan preferiblemente se encuentran alquil (C₈₋₂₀)betaínas, alquil (C₈₋₂₀)amido-alquil (C₆₋₈)betaínas y alquilanfodiacetatos, y mezclas de las mismas.

15 Como tensioactivos no iónicos que se pueden utilizar en la composición de acuerdo con la invención, se puede hacer mención a los compuestos conocidos, descritos especialmente en el libro "Handbook of Surfactants" por M.R. Porter, publicado por Blackie & Son (Glasgow y Londres), 1991, págs. 116-178). Se eligen, en particular, de ácidos grasos polietoxilados, polipropoxilados o poliglicerolados, alquil (C₁-C₂₀)fenoles, α-dioles o alcoholes que tienen una cadena grasa que contiene, por ejemplo, 8 a 18 átomos de carbono, siendo posible que el número de grupos de óxido de etileno o de óxido de propileno oscilen, en particular, entre 2 y 50 y que el número de grupos glicerol oscile, en particular, entre 2 y 30, y mezclas de los mismos.

20 Como tensioactivos no iónicos que se pueden utilizar en la invención se puede también hacer mención a condensados de óxido de etileno y de óxido de propileno con alcoholes grasos; amidas grasas polietoxiladas que tienen preferiblemente de 2 a 30 unidades de óxido de etileno; amidas grasas poligliceroladas que contienen, en promedio, 1 a 5 y, en particular, 1,5 a 4 grupos glicerol; ésteres de ácidos grasos etoxilados de sorbitán que tienen de 2 a 30 unidades óxido de etileno; ésteres de ácidos grasos de sacarosa; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; (alquil C₆₋₂₄)poliglucósidos; derivados de N-(alquil C₆₋₂₄)glucamina; óxidos de amina tales como
 25 óxidos de alquil(C₁₀-C₁₄)amina u óxidos de N-(acil C₁₀₋₁₄)aminopropilmorfolina; y sus mezclas.

Entre los tensioactivos no iónicos mencionados anteriormente se utilizan preferentemente (alquil C₆₋₂₄)poliglucósidos.

De acuerdo con una realización particular de la invención, la base de lavado contiene al menos un tensioactivo aniónico y al menos un tensioactivo anfótero o no iónico.

30 La cantidad total de tensioactivo está generalmente dentro del intervalo de 0,01% a 50% en peso y preferiblemente de 0,1% a 25% en peso con respecto al peso total de la composición.

En particular, cuando la composición de la invención está en forma de un champú, la cantidad total de tensioactivos (o base de lavado) se elige en particular de 4% a 50% en peso, por ejemplo de 8% a 25% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

35 La composición de acuerdo con la invención también puede contener al menos un ingrediente adicional que se utiliza convencionalmente en los sectores considerados y se selecciona de entre principios activos cosméticos con un efecto beneficioso sobre el cuero cabelludo y/o en el cabello, por ejemplo las sales de zinc de un ácido orgánico (acetato, glicolato, lactato, gluconato o citrato) o de un ácido mineral (cloruro y sulfato), vitaminas (E, C, B₂, B₅ y F),
 40 agentes de filtros UV, depuradores de radicales libres, agentes conservantes, ceramidas, extractos vegetales y aditivos de formulación tales como polímeros formadores de película aniónicos, no iónicos, catiónicos o anfóteros, espesantes poliméricos de fase acuosa o de fase oleosa, espesantes no poliméricos de fase acuosa, por ejemplo, sales de ácidos grasos hidroxilados o no hidroxilados o amidas, agentes nacarantes, opacificantes, colorantes que son solubles en el medio, pigmentos, cargas, fragancias, aceites de origen mineral, vegetal y/o sintético, ésteres de ácidos grasos y/o de alcoholes grasos, ceras, estabilizadores de pH, por ejemplo ácidos, bases o sales, disolventes
 45 orgánicos, siliconas y electrolitos, y sus mezclas.

Las cantidades de los diversos ingredientes adicionales de la composición de acuerdo con la invención son los utilizados generalmente en los sectores considerados y están, en particular, en el intervalo de 0,001% a 20% del peso total de la composición. Además, esta composición se preparó de acuerdo con los métodos habituales.

- 5 Ni que decir tiene que una persona experta en la materia tratará de seleccionar los ingredientes adicionales opcionales y/o su cantidad de tal forma que las propiedades ventajosas de la composición de acuerdo con la invención, es decir, la actividad contra las afecciones descamativas del cabello y/o del cuero cabelludo no se ven, o no se ven sustancialmente alteradas por la adición considerada.

Ventajosamente, el pH de la composición de la presente invención se elige en el intervalo de 2 a 11 y preferiblemente de 3 a 10, por ejemplo de 5 a 8.

- 10 Los otros agentes para combatir afecciones descamativas del cuero cabelludo se eligen preferentemente entre las sales de piridintona, por ejemplo piritiona de zinc, derivados de 1-hidroxi-2-pirrolidona, por ejemplo piroctona y piroctona olamina; sulfuros de selenio, por ejemplo disulfuro de selenio; climbazol, ácido undecilénico; ketoconazol y ciclopirox, o mezclas de los mismos. En la práctica, el agente activo adicional o la mezcla de agentes activos adicionales puede representar de 0,001% a 10% en peso y preferiblemente de 0,1% a 5% en peso con respecto al
- 15 peso total de la composición.

El procedimiento de tratamiento cosmético de acuerdo con la invención es particularmente adecuado cuando las citadas condiciones descamativas del cuero cabelludo son inducidas por la levadura del género *Malassezia spp.*

La invención se ilustra con mayor detalle en los ejemplos que siguen. Estos ejemplos no deben de ningún modo limitar el alcance de la invención.

20 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Evaluación de la actividad antifúngica de hidroxietilurea en una levadura característica del género *Malassezia spp* (*Malassezia furfur*)

MATERIALES

El microorganismo:

- 25 *Malassezia furfur* (American Type Culture Collection N° 12078) se cultiva en agar en una pendiente de Sabouraud + grasas.

Medios de cultivo:

Preparación del inóculo: diluyente sal de triptona
Ensayo + Recuento: caldo neutralizante Eugon LT100 agar Sabouraud + grasas

- 30 Aparato:

Incubadora/Agitador (New Brunswick): temperatura = 35°C (en el frasco de pastillas)
velocidad de agitación = 3000 rpm
Equipo estándar de laboratorio de microbiología

MÉTODO

- 35 Todas las manipulaciones descritas a continuación se llevan a cabo en condiciones estériles.

1. Preparación de la muestra

El día antes de la prueba, caldo Sabouraud + grasas se colocan en un frasco de pastillas de vidrio estéril (tapón de rosca) y se incuban durante 18 a 24 horas a 35°C. El día de la prueba se añade la composición de ensayo y la mezcla se homogeneiza a fondo con un mezclador de vórtice.

- 5 Control de crecimiento: se prepara un control sin producto en las mismas condiciones con el fin de verificar que el microorganismo está en condiciones de crecimiento favorables a lo largo de la prueba.

2. Preparación del inóculo:

La cepa microbiana se subcultiva en un medio adecuado. Se incuba durante tres días a 35°C. El día de la prueba, la pendiente se lava con diluyente: la suspensión obtenida tiene un título de 10^7 microorganismos/ml (se realiza un recuento).

10 3. Inoculación

El inóculo así preparado se introduce en el frasco de pastillas (concentración final de 10^6 microorganismos/ml). Se homogeneizó con un mezclador de vórtice. El frasco de pastillas se coloca en la incubadora/el agitador.

4. Muestreo y recuento

- 15 Después de cada tiempo de contacto (2, 4, 6 y 24 horas), el contenido del frasco de pastillas se homogeneiza con un mezclador de vórtice. Diluciones decimales se realizan en caldo Eugon LT100 (hasta 1/10 000). Estas diluciones se siembran en la superficie de las placas de agar de Petri (agar Sabouraud) utilizando esparcidores estériles. Las placas de Petri se incuban durante tres días en un horno a 35°C.

5. Lectura

Se recuentan las colonias en las placas que contienen más de 20 y menos de 200 colonias.

20 RESULTADOS

El protocolo anterior se aplicó a hidroxietilurea en forma de una disolución acuosa al 36,2% y para el control de crecimiento, sal triptona.

Los resultados obtenidos en esta preparación se recopilan en la tabla siguiente. Se expresan como el número de microorganismos por gramo de preparación.

Tiempo de contacto (horas)	Disolución acuosa al 36,2% de hidroxietilurea	Control de crecimiento	Reducción de la población de <i>Malassezia furfur</i>
0	$1,8 \times 10^6$	$1,8 \times 10^6$	-
2	$2,4 \times 10^5$	$2,2 \times 10^6$	-0,96
4	$2,4 \times 10^5$	$3,2 \times 10^6$	-1,12
6	$8,0 \times 10^4$	$3,2 \times 10^6$	-1,60
24	$4,0 \times 10^4$	$2,6 \times 10^6$	-1,81

- 25 La actividad de hidroxietilurea en *Malassezia furfur* se demuestra en el espacio de dos horas del contacto microorganismo/producto (reducción 1-log de la población con relación al control). Sin embargo, la eficacia alcanza su máximo después de 24 horas de contacto, en donde la población de levaduras se reduce en 1,8 log en relación con el control de crecimiento.

Ejemplos 2 a 7 de champús anticaspa

ES 2 614 634 T3

Las cantidades por debajo de los diversos ingredientes se expresan como porcentajes en peso.

INGREDIENTES	Ej. 2	Ej. 3
Lauril-éter-sulfato sódico (2,2 EO) en forma de una disolución acuosa	15,40	15,54
Monolaurato de sorbitán oxietilenado (4 EO)	6	6
Cocoilamidopropilbetaína en forma de una disolución acuosa	1,66	1,88
Hidroxietilurea	1	1
Diestearato de glicol	2	1,43
N-cocoilamidoetil-N-etoxicarboximetilglicinato de sodio	0,78	0,56
Polidimetilsiloxano (PM: 250 000)	1,5	
Hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol)	1	
Monolaurato de sorbitán oxietilenado (20 EO)	1	0,4
Benzoato sódico	0,5	0,5
Fragancia	0,5	0,5
Dioleato de polietilenglicol (55 EO) y propilenglicol en forma de una disolución de agua-glicol	0,4	
Mezcla de p-hidroxibenzoato de metilo, butilo, etilo, propilo, isobutilo (7/57/22/14)	0,472	0,48
Hidroxietilcelulosa cuaternizada con cloruro de 2,3-epoxipropiltrimetilamonio	0,36	
Polímero de carboxivinilo sintetizado en una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano	0,3	0,3
p-hidroxibenzoato de metilo	0,028	0,02
Cloruro de hidroxipropil-guara-trimetilamonio		0,075
Copolímero de cloruro de dimetildialilamonio/acrilamida 50/50 en forma de una disolución acuosa protegida		
Polidimetilsiloxano		2,7
Propilenglicol		1
Agua desionizada microbiológicamente limpia	c.s. 100	c.s. 100

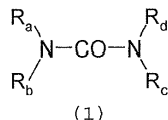
INGREDIENTES	Ej. 4	Ej. 5
Lauril-éter-sulfato de sodio (2,2 EO) en forma de una disolución acuosa	15,40	15,54
Cocoilamidopropilbetaína en forma de una disolución acuosa	1,66	1,88
Hidroxietilurea	0,5	0,5
Piritiona de zinc en forma de una dispersión acuosa	0,1	0,1
Diestearato de glicol	2	1,43
N-cocolamidoetil-N-etoxicarboximetilglicinato de sodio	0,78	0,56
Polidimetilsiloxano (PM: 250 000)	1,5	
Hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol)	1	
Benzoato de sodio	0,5	0,5
Fragancia	0,5	0,5
Dioleato de polietilenglicol (55 EO) y propilenglicol en forma de una disolución de agua-glicol	0,4	
Mezcla de p-hidroxibenzoato de metilo, butilo, etilo, propilo, isobutilo (7/57/22/14)	0,472	0,48
Hidroxietilcelulosa cuaternizada con cloruro de 2,3-epoxipropiltrimetilamonio	0,36	
Polímero de carboxivinilo sintetizado en una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano	0,3	0,3
p-hidroxibenzoato de metilo	0,028	0,02
Cloruro de hidroxipropil-guara-trimetilamonio		0,075
Copolímero de cloruro de dimetildialilamonio/acrilamida 50/50 en forma de una disolución acuosa protegida		
Polidimetilsiloxano		2,7
Propilenglicol		1
Agua desionizada microbiológicamente limpia	c.s. 100	c.s. 100

INGREDIENTES	Ej. 6
Vitamina B3 o PP: nicotinamida	0,1
Vitamina B6 : hidrocloreuro de piridoxina	0,1
Mezcla de 1-(hexadeciloxi)-2-octadecanol/alcohol cetílico	2,5
Monoisopropanolamida de ácido de coco	0,66
Cocilamidopropilbetaína en forma de una disolución acuosa	2,4
Lauril-éter-sulfato de sodio (2,2 EO) en forma de una disolución acuosa	15,54
Propilenglicol	0,1
Polidimetilsiloxano (PM: 250 000)	1,995
Polímero de carboxivinilo sintetizado en una mezcla de acetato de etilo/ciclohexano	0,29
Fragancia	0,5
Mezcla estabilizada (fenoxietanol al 0,6%) de ácidos extraídos de fruta, caña de azúcar, limón, manzana y té verde en agua	0,1
Zumo de manzana concentrado, ultrafiltrado y pasteurizado con un contenido en azúcar de 65,5%	0,5
Mezcla de p-hidroxibenzoato de metilo, butilo, etilo, propilo, isobutilo/2-fenoxietanol	0,05
1,3-dimetilol-5,5-dimetilhidantoina en forma de una disolución acuosa	0,25
p-hidroxibenzoato de metilo, sal sódica	0,2
Hidróxido sódico puro	c.s.
Hidroxietilurea	1
Cloruro sódico	0,6
Ácido cítrico monohidrato	c.s.
Agua desionizada microbiológicamente limpia	c.s. 100

INGREDIENTES	Ej. 7
Hidróxido sódico puro	c.s.
Hidroxietilurea	1
3-L-mentoxi-1,2-propanodiol	0,1
Ácido cítrico monohidrato	c.s.
Mezcla de p-hidroxibenzoato de metilo, butilo, etilo, propilo, isobutilo (7/57/22/14)	0,5
Benzoato de sodio	0,6
Fragancia	0,5
Hidroxietilcelulosa cuaternizada con cloruro de 2,3-epoxipropiltrimetilamonio	0,27
Dioleato de polietilenglicol (55 EO) y propilenglicol en forma de una disolución de agua-glicol	0,4
Polímero acrílico en emulsión	0,9
Glicerol	2
Monoetanolamida monosulfosuccinato ricinoleico, sal disódica	0,8
Mezcla de cocoilamidopropilbetaína/monolaurato de glicerilo en forma de una disolución acuosa al 30%	3,81
Lauril-éter-sulfato de sodio (2,2 EO) en forma de una disolución acuosa	9,1
Agua desionizada microbiológicamente limpia	c.s. 100

REIVINDICACIONES

1. Uso no terapéutico de una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea correspondiente a la fórmula general (1):



- 5 en la que R_a , R_b , R_c y R_d representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 - C_4 o un grupo hidroxialquilo C_2 - C_6 que contiene posiblemente de 1 a 5 grupos hidroxilo, representando al menos uno de los radicales R_a - R_d un grupo hidroxialquilo, y también las sales, solvatos e isómeros de la misma, como un agente para tratar la caspa.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que R_a es un grupo hidroxialquilo y R_b , R_c y R_d representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_4 .
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por que R_a es un grupo hidroxialquilo y R_b , R_c y R_d representan un átomo de hidrógeno.
- 15 4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el compuesto de fórmula (1) se elige de N-(2-hidroxietil)urea; N-(2-hidroxipropil)urea; N-(3-hidroxipropil)urea; N-(2,3-dihidroxipropil)urea; N-(2,3,4,5,6-pentahidroxihexil)urea; N-metil-N-(1,3,4,5,6-pentahidrox-2-hexil)urea; N-metil-N'-(1-hidrox-2-metil-2-propil)urea; N-(1-hidrox-2-metil-2-propil)urea; N-(1,3-dihidrox-2-propil)urea; N-[tris(hidroximetil)metil]urea; N-etil-N'-(2-hidroxietil)urea; N,N-bis(2-hidroxietil)urea; N,N'-bis(2-hidroxietil)-urea; N,N-bis(2-hidroxipropil)urea; N,N'-bis(2-hidroxipropil)urea; N,N-bis(2-hidroxietil)-N'-propilurea; N,N-bis(2-hidroxipropil)-N'-(2-hidroxietil)urea; N-terc.-butil-N'-(2-hidroxietil)-N'-(2-hidroxipropil)-urea; N-(1,3-dihidrox-2-propil)-N'-(2-hidroxietil)-urea; N,N-bis(2-hidroxietil)-N',N'-dimetilurea; N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxietil)urea; N',N'-bis(2-hidroxietil)-N',N'-bis(2-hidroxipropil)urea.
- 20 5. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la hidroxialquilurea es N-(2-hidroxietil)urea.
- 25 6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la hidroxialquilurea está presente en la composición en contenidos de 0,01% a 50% en peso, más preferentemente de 0,1% a 20% en peso e incluso más preferiblemente de 0,1% a 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
7. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable:
a) al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero de la misma según se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
(b) al menos otro agente para combatir afecciones descamativas del cuero cabelludo.
- 30 8. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente activo adicional para combatir afecciones descamativas del cuero cabelludo se eligen de sales de piridintiona; derivados de 1-hidrox-2-pirrolidona; sulfuros de selenio; ketoconazol; ciclopirox, o mezclas de los mismos.
- 35 9. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el agente activo adicional para combatir afecciones descamativas del cuero cabelludo representa de 0,001% a 10% en peso, y preferentemente de 0,1% a 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
10. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que la hidroxialquilurea está presente en la composición en contenidos de desde 0,01% a 50% en peso, más preferentemente de 0,1% a 20% e incluso más preferiblemente de 0,1% a 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 40 11. Procedimiento para el tratamiento cosmético para combatir la caspa, caracterizado por que una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos una hidroxialquilurea de fórmula (1) o

una sal y/o solvato y/o isómero de la misma según se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, se aplica al cabello y/o al cuero cabelludo.

12. Hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero de la misma para uso como medicamento para tratar afecciones descamativas del cuero cabelludo.

- 5 13. Hidroxialquilurea de fórmula (1) o una sal y/o solvato y/o isómero de la misma para uso como medicamento de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada por que las afecciones descamativas del cuero cabelludo son inducidas por la levadura del género *Malassezia spp.*