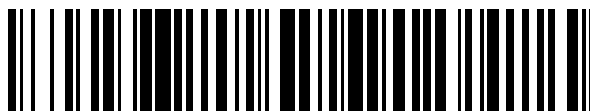


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 261**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2007 PCT/IB2007/052527**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2008 WO08004165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2007 E 07789831 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2051690**

54 Título: **Uso de derivados de C-glicósido como agentes activos pro-descamantes**

30 Prioridad:

03.07.2006 FR 0606016
25.07.2006 US 832943 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2018

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

DALKO, MARIA;
BOULLE, CHRISTOPHE y
BERNARD, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 693 261 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 de derivados de C-glicósido como agentes activos pro-descamantes.

- 5 [0001] La invención se refiere al uso cosmético de los derivados de C-glicósido tal y como se define en la reivindicación 1 en una composición, especialmente una composición cosmética, que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como un agente para promover la descamación de la piel y/o el cuero cabelludo. La descamación es un fenómeno natural asociado al hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en regeneración constante.
- 10 [0002] La epidermis consiste en diferentes capas de células, la más profunda de las cuales es la capa basal que consiste en células no diferenciadas. A lo largo del tiempo, estas células se diferencian y migran hacia la superficie de la epidermis, formando las varias capas de las mismas, hasta que estas forman en la superficie de la epidermis los corneocitos, que son
- 15 células muertas que se eliminan por descamación. Esta pérdida de superficie se compensa mediante la migración de células de la capa basal a la superficie de la epidermis. Esto constituye una renovación perpetua de la piel.
- 20 [0003] Los corneocitos están principalmente compuestos por una matriz fibrosa que contiene citoqueratinas, rodeada por una estructura acérrima de 15 nm de grosor, conocida como el revestimiento córneo o cornificado. 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 altos se separan de la superficie de la
- 25 epidermis.
- [0004] Las estructuras intercelulares derivadas de desmosomas, conocidas como corneosomas o corneodesmosomas, se han descrito en la capa córnea. Los estudios recientes han mostrado su importancia mayor en la cohesión intercorneocítica y también en el
- 30 proceso de descamación.
- [0005] La aparición gradual de fragmentos de proteínas desmosomales durante la diferenciación y también los cambios ultraestructurales de la desmosoma ponen a trabajadores de investigación tras la pista de enzimas responsables de estos cambios. El primero, Egelrud y Lundstrom (Egelrud, Hofer et al. 1988 Acta Derm.Venereol. 68:93-97; Egelrud and Lundström 1990, J. Invest.Dermatol. 95: 456-459; Egelrud and Lundstrom, 1991, Arch.Dermatol. Res. 283: 108-112), han demostrado en el estrato córneo la existencia de actividades de proteasa de "tipo tripsina" y ante todo "tipo quimotripsina" asociada a descamación. Diferentes proteasas de cisteína y proteasas de ácido aspártico son ahora asumidas para intervenir en este proceso: "stratum corneum tiol proteasa" (SCTP), catepsina E y catepsina D.
- 40 [0006] Walsh and Chapman (Walsh and Chapman, 1991; Arch.Dermatol.Res. 283: 174-179) han mostrado que la descamación es el resultado de la acción de al menos dos clases de enzimas en los enlaces intercorneocíticos. Estos han observado que las proteasas no pueden actuar solas y que una acción previa de glicosidasas que desenmascara los sitios de proteólisis es necesaria.
- 45 Los experimentos que se han realizado confirmaron que glicoproteínas juegan un gran papel en la cohesión. Una glicoproteína particular ha sido descrita en relación con descamación y se ha nombrado desquamina. Es una glicoproteína 40 kDa situada en la parte superior del estrato córneo y que fue aislada por Brysk et al. (Brysk et al. 1988; Cell Tissue Res. 253: 657-663). Su precursor, predesquamina (600 kDa), se cree que se sitúa en las capas profundas el estrato córneo y en el estrato granulosum (SG). M. Brysk mostró, usando el modelo de descamación de T. Egelrud, que este precursor inhibe la descamación de una manera dosisdependiente a concentraciones muy bajas, de orden nanomolar (Brysk et al., 1993; Exp. Cell Res. 209: 301-306). Así está pensada para jugar un papel importante en el bloqueo temprano de la descamación. Su degradación en la interzona de SG/stratum corneum y en la parte superior del estrato córneo genera desquamina, que a su vez se cree para modificar la descamación (Brysk and Rajaraman, 1992; Prog. Histochem. Cytochem. 25: 1-53). Desquamina es capaz de causar hemaglutinaciones *in vitro*, que demuestra claramente su naturaleza como una lectina endógena.
- 50 No se inhibe competitivamente hasta concentraciones de azúcar de orden milimolar, mientras que las otras lectinas son competitivamente inhibidas para concentraciones por debajo de 50 micromolares (Brysk et al., 1988).
- 60 Esta lectina enlaza los aminoazúcares de células adyacentes por conexión. El uso de un anticuerpo monoclonal anti-desquamina para la inhibición de la reagregación *in vitro* de los corneocitos demuestra el posible papel de desquamina en la cohesión.
- [0007] La reagregación es inhibida también por la adición de aminoazúcares que enlazan con las lectinas endógenas y por la adición de lectinas exógenas específica para los aminoazúcares, que enlazan el ligando (Brysk et al. 1988). Algunos de estos azúcares han sido reivindicados como agentes activos prodescamantes.
- 65

Finalmente, la desquamina es resistente in vitro a la mayoría de las proteasas descritas en el estrato córneo. Esta situación se refuerza in vivo, ya que su presencia en el mortero lipídico de los espacios protege sus sitios de escisión enzimática (Brysk et al., 1991; Pathobiology 59: 109-112).

5 [0008] La presente invención se focaliza también en el tratamiento de las señales asociadas a trastornos de descamación.

10 [0009] Las desregulaciones de descamación están cada vez mejor descritas en el nivel molecular y se asocian con patologías verídicas del tipo tal como ictiosis, psoriasis, dermatitis atópica y xerosis, por ejemplo, o con aspectos de piel anormal.

15 [0010] Así, en un número determinado de situaciones, se puede desear estimular este mecanismo de descamación para promover renovación epidérmica, para atenuar irregularidades de superficie y para hacer la piel lisa o para promover la acción de limpieza y la eliminación de células muertas en la superficie del cuerpo.

[0011] En determinadas condiciones fisiológicas, el grosor de la capa córnea también se observa, que se desea limitar, por ejemplo, en el caso de callos o después de la exposición a la luz del sol.

20 [0012] En determinados trastornos cutáneos, la descamación se hace visible y las grandes escamas que comprenden numerosos corneocitos se eliminan.

[0013] En el campo de acné, la acumulación de un tapón queratinoso (que se puede quitar por la actividad de proteasas) bloqueando los poros es una de las cuestiones de la aparición de comedones.

25 [0014] La aparición de caspa es otro ejemplo de un defecto de descamación donde las escamas son excepcionalmente visibles.

30 [0015] Los defectos genéticos en el nivel de proteasas y de inhibidores de proteasa son también asociados a la aparición de fenotipos hiperqueratóticos o ictiosicos.

[0016] La descamación perjudicada que generalmente se presenta en epidermidas reconstruidas (Vicanova, Mommaas et al. 1996) también representa un defecto proteolítico.

35 [0017] Determinados tipos de piel patológica también pueden beneficiarse del tratamiento prodescamante. Entre estas patologías, se menciona el síndrome de Netherton, síndrome Papillon-Lefèvre y más generalmente ictiosas de origen genético y también psoriasis o dermatitis atópica.

40 [0018] En el campo de piel normal pero perjudicada donde hay una desregulación de descamación, cabe mencionar varias xerosas (Simon et al., 2001; J. Invest. Dermatol. 116: 23-30), si estas son seniles o relacionadas con el invierno, asociadas a la aparición de la menopausia o con el uso exagerado de ciertos detergentes.

45 [0019] Así, la presente solicitud de patente se dirige también a trastornos de descamación que tienen señales que se pueden remediar mediante soluciones del campo de cosméticos.

En particular, en este aspecto, significa que se puede buscar para la homogeneización del alivio cutáneo, para eliminar aspereza superficial para producir un efecto de suavización, para mejorar el brillo de la tez, para mejorar la resistencia al maquillaje, para mejorar la eficacia de tratamientos de exfoliación o para la preparación de la piel antes de la aplicación de unos agentes de autobronceado tales como dihidroxiacetona (DHA).

50 [0020] Determinados agentes cosméticos se conocen por promover la descamación, es decir, la eliminación de células "muertas" en la superficie de la capa córnea de la epidermis.

En este aspecto, se pueden mencionar especialmente ácidos α -hidroxi (AHAS), por ejemplo ácido láctico o ácido glicólico o ácidos β -hidroxi (BHAs), por ejemplo ácido salicílico.

55 Sin embargo, estos agentes descamantes se pueden criticar por ser responsables de causar irritación local indeseable.

60 [0021] Así hay una necesidad de encontrar agentes prodescamantes que se puedan implementar para su uso contra trastornos de la piel anteriormente mencionados, si estos son de naturaleza dermatológica o corresponden más a cuestiones de naturaleza cosmética también mencionada arriba y libres de los inconvenientes descritos previamente.

[0022] Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que determinados derivados de C-glicósido son ventajosos precisamente a este respecto.

[0023] Los azúcares y derivados de azúcar son productos que ya han sido aprovechados para varios fines para la formulación de composiciones cosméticas destinadas bien al cuidado de la piel o al cuidado de y/o lavado de fibras de queratina.

5 [0024] Entre estos azúcares, los derivados de C-glicósido demuestran ser más ventajosos particularmente. Así, determinados derivados de C-glicósido han demostrado propiedades biológicas ventajosas, en particular, para combatir el envejecimiento de la epidermis y/o sequedad de la piel. Tales compuestos son especialmente descritos en el documento WO 02/051 828.

10 [0025] La invención resulta más particularmente de la observación de los inventores que derivados de C-glicósido muestran propiedades prodescamantes.

[0026] Así, según uno de sus aspectos, la invención se refiere al uso cosmético de al menos unos derivados de C-glicósido tal y como se define en la reivindicación 1 en una composición, especialmente una composición cosmética, que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como un agente cosmético para promover la descamación de la piel y/o el cuero cabelludo.

[0027] Tal composición es más particularmente útil para mejorar la aparición y/o textura de la piel y/o el cuero cabelludo.

20 [0028] Según una de sus ventajas, una composición según la invención muestra propiedades descamantes sin inducir la irritación local.

[0029] En particular, los derivados de C-glicósido seleccionados se pueden utilizar en una composición, especialmente, una composición cosmética, que comprende un medio fisiológicamente aceptable, la dicha composición está destinada a combatir la queratosis e imperfecciones de la piel grasa propensa al acné, para combatir la formación de caspa, para la homogeneización del alivio cutáneo, para eliminar la aspereza superficial para proporcionar un efecto de suavización, para reducir las irregularidades de la superficie y el microrrelieve de la piel, para mejorar el brillo de la tez, para mejorar la resistencia del maquillaje, para mejorar la eficacia de los tratamientos de descamación o para la preparación de la piel antes de la aplicación de un agente de autobronceado tal como dihidroxiacetona (DHA) y/o para mejorar el resultado de un tratamiento cutáneo con colorantes de estrato córneo tal como dihidroxiacetona (DHA).

[0030] Más generalmente, se entiende que el uso cosmético según la presente invención hace posible mejorar la aparición y/o textura de la piel y/o el cuero cabelludo.

[0031] En cuanto a la piel grasa, esta es frecuentemente asociada a un defecto de descamación y a un grano de piel gruesa. Además, el exceso de sebo puede servir como un soporte para el crecimiento anárquico de la flora bacteriana saprofítica (en particular, acné *Propionibacterium* y *Pityrosporum ovale*), y causa la aparición de comedonas y/o cicatrices de acné. Estas cicatrices de acné son otro signo cutáneo de piel grasa que pueden ventajosamente ser combatidas mediante el uso de un C-glicósido según la presente invención.

45 [0032] La invención también se refiere a procesos cosméticos para tratar la piel y/o sus apéndices, con motivo de estimular la descamación y/o exfoliación y para composiciones para implementar éstos.

[0033] Según otro de sus aspectos, un sujeto de la invención es el uso de al menos un derivado de C-glicósido para la preparación de una composición para prevenir y/o tratar señales asociadas a trastornos de descamación.

50 [0034] En particular, la invención también se refiere al uso del derivado de C-glicósido para la preparación de una composición para prevenir y/o tratar la piel y/o trastornos de cuero cabelludo vinculados a la desregulación de descamación, especialmente cuando se asocia con la producción de una capa córnea gruesa y/o con descamación anormal.

55 [0035] Muchas patologías cutáneas se caracterizan por la producción de una capa córnea espesada y por descamación anormal, es decir hiperqueratosis. Esto puede ocurrir en cualquier región anatómica de piel y en contextos clínicos muy variados. Su substrato fisiopatológico y su causa son variados.

60 [0036] Ventajosamente, los derivados de C-glicósido conforme a la invención permiten promover la descamación de la piel y así, más particularmente, tratar la piel y/o patologías de cuero cabelludo que se caracterizan por la producción de una capa córnea espesada y/o por descamación anormal.

[0037] En consecuencia, según otro de sus aspectos, la presente invención también se refiere al uso de un derivado de C-glicósido para la preparación de una composición para tratar la piel y/o patologías de cuero cabelludo caracterizadas por la producción de una capa córnea espesada y/o por descamación anormal.

[0038] Como ilustraciones no limitativas de estas pieles y/o trastornos de cuero cabelludo asociados a la desregulación de descamación, se puede mencionar en el contexto de la presente invención, de:

- xerosis,
- acné,
- hiperqueratosis,
- psoriasis,
- atopia,
- ictiosis y
- determinadas lesiones tumorales benignas o malignas.

[0039] Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético para promover la descamación caracterizada por el hecho de que esta comprende la aplicación a la piel y/o al cuero cabelludo de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un derivado de C-glicósido.

[0040] Ventajosamente, el proceso de tratamiento cosmético es adecuado para piel que muestra queratosis, piel grasa propensa al acné, piel con áreas ásperas o piel con un grano de piel grueso.

[0041] Otro sujeto de la invención es un proceso de tratamiento cosmético para mejorar el brillo de la tez y/o para reducir las irregularidades de la superficie de la piel y/o de membranas mucosas, caracterizado por el hecho de que el derivado de C-glicósido o una composición que contiene este se aplica a la piel o a las membranas mucosas.

[0042] Para la implementación de este proceso, el derivado de C-glicósido o la composición que lo contiene se puede aplicar a cualquier área de la piel o de sus apéndices, especialmente, de la cara, el escote o las manos, o a los labios, para atenuar irregularidades de la piel visible y/o táctil, por ejemplo, para atenuar cicatrices, para hacer la superficie lisa y/o para eliminar piel muerta especialmente de los labios.

[0043] Según otra forma de realización, la invención se refiere a un procedimiento cosmético para promover la descamación de las membranas cutáneas y/o mucosas, que comprende al menos una etapa (i) para preparar la piel para un tratamiento de exfoliación, que consiste en aplicar a las áreas que deben ser tratadas al menos un derivado de C-glicósido, al menos a una concentración inferior a la que da como resultado la descamación y (ii) un paso posterior que comprende la aplicación de al menos un agente descamante a una concentración adecuada para provocar descamación. Luego se realizará un paso de eliminación del(los) agente(s) descamante(s) mediante aclarado.

[0044] Ventajosamente, el paso (i) se puede repetir con el aumento de concentraciones de C-glicósido. Estas concentraciones serán adaptadas por un experto en la técnica en función del efecto deseado y del número destinado de aplicaciones, pero será generalmente menos del 10%. Puede ser posible, por ejemplo, para usar una primera concentración de aproximadamente 2% y luego una o más aplicaciones sucesivas con una concentración de aproximadamente 4%, y luego 6% o 8% en peso.

[0045] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un procedimiento cosmético para tratar materias queratínicas, que consiste en la aplicación de al menos dos componentes:

- un primer componente que comprende al menos un derivado de C-glicósido o una composición que lo contiene, especialmente tal y como se define abajo,
- un segundo componente que comprende al menos un agente elegido de proteasas, lipasas y glicosidasas,

estos dos componentes que son aplicados simultáneamente, en combinación o consecutivamente a la piel, membranas mucosas o al cuero cabelludo.

[0046] Según una forma de realización particular, estos dos componentes se pueden formular en composiciones diferentes.

[0047] Ventajosamente, el segundo componente comprenderá al menos una proteasa, implicada en la descamación.

[0048] Los agentes elegidos de hidratantes, agentes que reducen o inhiben la actividad de proteasas nocivas, agentes que estimulan la diferenciación epidérmica y agentes antiseborreicos pueden ventajosamente estar presentes en el primer y/o segundo componente.

[0049] Otro sujeto de la invención es el uso de al menos un derivado de C-glicósido tal y como se define a continuación, para el tratamiento de piel reconstruida.

El tratamiento puede permitir un proceso para la prolongación de la vida de piel reconstruida *in vitro* y más particularmente epidermidas reconstruidas.

[0050] Según uno de los ejemplos de realización, la epidermis reconstruida se puede tratar diariamente con concentraciones bajas de un derivado de C-glicósido tal como C- β -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano y derivados del mismo, para promover la descamación regular similar a la que se observa en el caso de piel sana *in vivo*.

[0051] Según otra variante de forma de realización, C- β -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano se puede aplicar de manera puntual a una epidermis reconstruida, a una alta dosis similar a la de un tratamiento de exfoliación, es decir aproximadamente 20% a 40% en peso relativamente al peso de la composición y luego se retira mediante aclarado.

Este proceso hace posible eliminar el capa córnea constituida o una parte de la misma, cuya acumulación puede ser nociva para la supervivencia de los queratinocitos.

Los derivados de C-glicósido

[0052] C- β -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano o C- α -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano y mejor todavía C- β -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano se usan para la preparación de una composición según la invención.

[0053] Según una forma de realización particular, el derivado de C-glicósido puede ser C- α -D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano en forma de una solución que contiene el 30% de material activo en una mezcla de agua/propilenglicol (60%/40% en peso), tal como el producto fabricado por Chimex bajo el nombre comercial Mexoryl SBB®.

[0054] Un derivado de C-glicósido que es adecuado para usar en la invención puede especialmente ser obtenido vía el método sintético descrito en el documento WO 02/051 828.

[0055] La cantidad de derivado de C-glicósido para ser usada en una composición según la invención depende del cosmético o efecto terapéutico deseado y puede así variar dentro de un rango amplio.

[0056] Un experto en la técnica puede determinar fácilmente las cantidades apropiadas, basándose en su conocimiento general.

[0057] Una composición conforme a la invención puede comprender un derivado de C-glicósido en una proporción de aproximadamente de 0.0001% a aproximadamente 25% en peso relativamente al peso total de la composición y en particular de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% en peso e incluso más particularmente entre 0.05% e 5% en peso de material activo de derivado de C-glicósido relativamente al peso total de la composición.

Aditivos

[0058] El derivado(s) de C-glicósido se puede utilizar en combinación con otros agentes activos.

[0059] Típicamente, según un aspecto de la invención, el derivado(s) de C-glicósido se puede utilizar en combinación con al menos:

- un producto de hidratación,
- un efector de proteasa epidérmica o dérmica,
- una enzima y especialmente una proteasa exógena y/o glicosidasa y/o lipasa, y/o
- un agente activo para mejorar la diferenciación epidérmica y/o
- un agente antiseborreico.

[0060] El término "hidratante" significa:

- bien un compuesto que actúa en la función de barrera, para mantener la hidratación del estrato córneo o un compuesto oclusivo. Cabe mencionar ceramidas, compuestos basados en esfingolípido, lecitinas, glicoesfingolípido, fosfolípido, colesterol y derivados del mismo, fitosterol (estigmasterol, B-sitosterol o campesterol), ácidos grasos esenciales, 1,2-diacylglicerol, 4-cromanona, triterpenos pentacíclicos tales como ácido ursólico, jalea de petróleo y lanolina;
- o un compuesto que aumenta directamente el contenido de agua del estrato córneo, tal como trehalosa y derivados de la misma, ácido hialurónico y derivados del mismo, glicerol, pentanodiol, pidolato de sodio, serina, xilitol, lactato sódico, acrilato de poliglicerol, ectoína y derivados de la misma, quitosano, oligosacáridos y polisacáridos, carbonatos cíclicos, ácido N-lauroilpirrolidonecarboxílico y N- α -benzoil-L-arginina;

- o un compuesto que activa las glándulas sebáceas, tales como derivados esteroideos (con DHEA) y vitamina D y derivados de los mismos. Esta categoría última de compuestos será más particularmente adecuada para aplicación a piel madura o incluso piel muy madura, por ejemplo, en el caso de individuos de más del 55 o 60 años.

[0061] Un derivado de urea descrito especialmente en la solicitud de patente DE-A-2 703 185 puede especialmente ser incorporado en la composición.

Entre estos, N-(2-hidroxietil)urea está también disponible comercialmente, en forma de una mezcla a 50% en peso en agua, desde la compañía National Starch bajo el nombre comercial Hydrovance®.

[0062] Estos compuestos pueden representar de 0.001% a 20% y preferiblemente de 0.01% a 10% del peso total de la composición según la invención e incluso más preferentemente entre 0.05% e 5% en peso relativamente al peso total de la composición.

[0063] El uso de al menos un derivado de C-glicósido en combinación con al menos un hidratante mencionado anteriormente está ventajosamente destinado a prevenir o tratar la xerosis.

[0064] La expresión "efecto de proteasa epidérmico o dérmico" significa cualquier molécula capaz de inhibir o activar enzimas de mediante interacciones directas (por ejemplo: inhibidores de proteasa) o mediante interacciones indirectas con los sustratos (por ejemplo: urea y derivados de urea), pero también moléculas capaces de modular el microambiente de la enzima (presencia de sales de efector, cambios de pH, etc.).

[0065] El término "efector" cubre el posible uso de inhibidores de proteasa cuando ciertas actividades son indeseables, tales como los inhibidores de determinadas proteasas serínicas (tales como uroquinasa, quimiotripsinas o tripsinas) y metaloproteasas.

Específicamente, se sabe que determinadas enzimas tienen un efecto deletéreo en los constituyentes de la dermis o de la epidermis y su actividad debería ser suprimida para obtener un efecto óptimo en el aspecto y brillo de la piel.

[0066] Las composiciones según la invención también pueden contener otras enzimas y en particular proteasas exógenas, y/o glicosidasas y/o lipasas y/o amidasas.

Tales compuestos son usados de forma convencional en composiciones descamantes y/o composiciones para acelerar la renovación de la capa córnea y la combinación de al menos un compuesto de C-glicósido tal como se ha definido anteriormente hará posible reforzar y/o prolongar su acción.

[0067] La expresión "proteasas exógenas y/o glicosidasas y/o lipasas" significa enzimas de origen recombinante o enzimas presentes en extractos de planta, tales como serina proteasas, proteasas de ácido aspártico, proteasas de cisteína o metaloproteasas, glicosidasas de la familia de exoglicosidasas o endoglicosidasas y lipasas ácidas o básicas.

[0068] Las concentraciones de estas enzimas serán adaptadas según el grado de pureza y la actividad del producto que las contiene.

Estas son generalmente de 0.0001% a 5%, pero se puede bajar a concentraciones inferiores a o igual al 1% o incluso menos de o igual al 0.1%, en combinación con compuestos de la fórmula (I) según la invención.

[0069] El término "agente activo para mejorar la diferenciación epidérmica" significa un agente activo capaz de promover y/o acelerar la estratificación epidérmica dando como resultado una función de barrera de mejor calidad y/o un aspecto epidérmico de tipo de piel amarilla, especialmente en combatir el alisamiento de la unión dermo-epidérmica.

[0070] Entre estos agentes activos, cabe mencionar ácido 8-hexadeceno-1,16-dicarboxílico (ácido dioico), derivados de vitamina D, ecdisterona y agonistas PPAR, agentes activos para la promoción de la síntesis de glicosaminoglicanos epidérmicos y proteoglicanos tales como perlecán, inhibidores de deacetilasa de histona y factores de crecimiento o sus análogos tales como KGF o LIF.

[0071] Las composiciones según la invención también pueden contener agentes antiseborreicos y, por ejemplo, un inhibidor 5- α -reductasa; estos agentes se pueden elegir especialmente de:

- retinoides y en particular retinol;
- azufre y derivados de azufre;
- sales de zinc tales como lactato de zinc, gluconato, pidolato, carboxilato, salicilato y/o cisteato;
- cloruro de selenio;
- vitamina B6 o piridoxina;
- la mezcla de glicina de caprilol, sarcosina y extracto de *Cinnamomum zeilanicum* vendida especialmente por la compañía SEPPIC bajo el nombre comercial Sepicontrol A5®;

- un extracto de *Laminaria saccharina* vendido especialmente por la compañía Biotech Marine bajo el nombre comercial Phlorogine®;
- un extracto de *Spirea ulmaria* vendido especialmente por la compañía Silab bajo el nombre comercial Sebonormine®;
- 5 – extractos de planta de las especies *Arnica montana*, *Cinchina succirubra*, *Eugenia caryophyllata*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia officinalis* y *Thymus vulgaris*, todos vendidos, por ejemplo, por la compañía Maruzen;
- un extracto de *Serenoa repens* vendido especialmente por la compañía Euromed;
- extractos de planta del género *Silybum*; y
- 10 – extractos de *Eugenia caryophyllata* que contienen eugenol y glucósido de eugenilo.

Las composiciones que contienen tales agentes serán más particularmente destinadas a tratar piel grasa o hiperseborreica.

[0072] Las composiciones según la invención comprenden un vehículo fisiológicamente aceptable, es decir un medio que es compatible con cualquier material queratínico como la piel, el cuero cabelludo, las uñas, membranas mucosas, los ojos y el pelo.

Según una forma de realización preferida de la invención, la composición tiene un pH cercano al de la piel, de entre 4 y 7.

[0073] El medio fisiológicamente aceptable puede comprender una fase acuosa, opcionalmente como una mezcla con uno o más solventes orgánicos tales como un alcohol C₁-C₈, especialmente etanol, isopropanol, tert-butanol, n-butanol, polioles, por ejemplo glicerol, propilenglicol, glicol de butileno y éteres de poliol. También puede ser anhidro.

[0074] Una composición también puede comprender una fase grasa, que puede comprender aceites, gomas o ceras usadas normalmente en el campo de la aplicación bajo consideración.

[0075] Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de 5% a 80% en peso y preferiblemente de 5% a 50% en peso relativamente al peso total de la composición.

[0076] Los aceites, ceras, emulsionantes y coemulsionantes usados en la composición en la forma de emulsión son elegidos de aquellos de forma convencional usados en el campo bajo consideración.

El emulsionante y el coemulsionante están generalmente presentes en la composición en una proporción que varía de 0.3% a 30% en peso y preferiblemente de 0.5% a 20% en peso relativamente al peso total de la composición. La emulsión también puede contener vesículas lipídicas.

[0077] Como aceites que se pueden utilizar, ejemplos que se pueden mencionar incluyen:

- aceites hidrocarbonados de origen de animal, tal como perhidrosqualeno;
- aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos que contienen de 4 a 10 átomos de carbono y la fracción líquida de mantequilla de karité;
- ésteres sintéticos y éteres sintéticos, especialmente de ácidos grasos, por ejemplo aceites de fórmulas R₁COOR₂ y R₁OR₂ donde R₁ representa un residuo de ácido graso que contiene de 8 a 29 átomos de carbono y R₂ representa una cadena ramificada o no ramificada basada en hidrocarbano que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, aceite de purcelina, isononanoato de isononilo, miristato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-octildodecilo, erucato 2-octildodecilo, isosteato de isoestearil; ésteres hidroxilados tal como lactato isoestearilo, hidroxisteato de octilo, hidroxisteato de octildodecilo, malato de diisoestearilo, citrato de triisocetilo y heptanoatos, octanoatos y decanoatos de alquilo graso; ésteres de poliol, por ejemplo dioctanoato de propilenglicol, diheptanoato de neopentilglicol y diisononanoato de dietilenoglicol; y ésteres de pentaeritritol, por ejemplo tetraisoesteato de pentaeritritilo;
- hidrocarburos lineales o ramificados de origen mineral o sintético, tales como parafinas de líquido volátil o no volátil, y derivados de los mismos, jalea de petróleo, polidecenos y poliisobuteno hidrogenado tal como aceite de parleam;
- alcoholes grasos que contienen de 8 a 26 átomos de carbono, por ejemplo alcohol cetílico, alcohol estearilo y una mezcla del mismo (alcohol de cetilestearilo), octildodecanol, 2-butiloctanol, 2-hexildecanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol de oleil o alcohol de linoleilo;
- aceites de fluoro basados en hidrocarbano parcialmente y/o basados en silicona, por ejemplo aquellos descritos en el documento JP-A-2 295 912;
- aceites de silicona, por ejemplo polimetilsiloxanos volátiles o no volátiles (PDMS) con una cadena de silicona lineal o cíclica, que son líquidas o pastosas a temperatura ambiente, especialmente ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como ciclohexasiloxano; polidimetilsiloxanos que comprenden alquilo, alcoxi o grupos de fenilo, que son colgantes o al final de una cadena de silicona, estos grupos que contienen de 2 a 24 átomos de carbono; fenil siliconas, por ejemplo fenil trimeticonas, fenil dimeticonas, feniltrimetilsiloxidifenilsiloxanos, difenil dimeticonas, difenilmetil-difeniltrisiloxanos, 2-feniltrimetilsiloxisilicatos y polimetilfenil-siloxanos; y

– mezclas derivadas.

[0078] Como emulsionantes y coemulsionantes que se pueden utilizar en la invención, se pueden mencionar ejemplos que incluyen O/A tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicol, especialmente, estearato PEG-100 y ésteres de ácido graso de glicerol tal como estearato de glicerilo, y también emulsionantes A/O tales como el oxietilenado poli(metil-cetil)(dimetil)metilsiloxano vendido bajo el nombre comercial Abil WE 09 por la compañía Degussa-Goldschmidt.

[0079] De una manera conocida, la composición según la invención también puede contener adyuvantes que son comunes en cosméticos y dermatología, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, agentes conservantes, antioxidantes, solventes, fragancias, productos de relleno, filtros, pigmentos, absorbentes de olor y tintes.

Las cantidades de estas varios adyuvantes son aquellos usados de forma convencional en el campo bajo consideración, por ejemplo de 0.01% a 20% del peso total de la composición.

Dependiendo de su naturaleza, estos adyuvantes se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en esférulas lipídicas.

En cualquier caso, estos adyuvantes y sus proporciones, serán elegidos para no dañar las propiedades deseadas para el compuesto según la invención.

[0080] Los agentes gelificantes hidrofílicos que se pueden mencionar en particular incluyen polímeros de carboxivinilo (carbomer), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilato/alquilacrilato, poliacrilamidas, polisacáridos, gomas naturales y arcillas, y agentes gelificantes lipofílicos que se pueden mencionar incluyen arcillas modificadas, por ejemplo bentonas, sales metálicas de ácidos grasos, sílice hidrofóbica y polietilenos.

[0081] Como productos de relleno que se pueden utilizar en la composición de la invención, además de pigmentos, ejemplos que se pueden mencionar incluyen polvo de sílice; talco; almidón reticulado con anhídrido octenilsuccínico, vendido por la compañía National Starch bajo el nombre Dry-Flo Plus (28-1160); partículas de poliamida y especialmente aquellas vendidas bajo el nombre Orgasol por la compañía Atochem; polvos de polietileno; microesferas basadas en copolímeros acrílicos, tales como las hechas de copolímero de etilenglicol dimetacrilato/lauril metacrilato vendido por la compañía Dow Corning bajo el nombre Polytrap; polvos expandidos tales como microesferas huecas y especialmente las microesferas vendidas bajo el nombre Expancel por la compañía Kemanord Plast o bajo el nombre Micropearl F 80 ED por la compañía Matsumoto; microesferas de resina de silicona tales como las vendidas bajo el nombre Tospearl por la compañía Toshiba Silicone; y sus mezclas derivadas.

Estos productos de relleno pueden estar presentes en cantidades que varían de 0 a 20% en peso y preferiblemente de 1% a 10% en peso relativamente al peso total de la composición según la invención.

[0082] Las composiciones que se pueden utilizar según la invención se pueden ingerir, inyectar o aplicar a la piel (a cualquier área de la piel corporal), el pelo, las uñas o membranas mucosas (membranas de tejido oral, malar, gingival, genital o conjuntivo).

[0083] Según el modo adoptado de administración, una composición según la invención puede ser en cualquier forma galénica normalmente usada, particularmente en la cosmetología.

Para cuestiones obvias, la cantidad de C-glicósido en las composiciones según la invención es responsable de variar significativamente en función del fin destinado de la composición y/o de su modo de administración.

[0084] En general, el derivado de C-glicósido se puede usar en el modo tópico a una concentración de entre 0.01% e 25% en peso y preferiblemente entre 0.5% e 20% en peso de material activo relativamente al peso total de la composición.

[0085] Las composiciones usadas según la invención son preferiblemente formuladas en una forma que es adecuada para administración tópica.

[0086] Cuando se aplica tópicamente, la composición que comprende al menos un derivado de C-glicósido se puede aplicar a la cara, el cuello, el cuero cabelludo, membranas mucosas y las uñas o a cualquier otra área de la piel corporal.

[0087] Los tiempos de aplicación variarán en función de la concentración de C-glicósido en la composición y del efecto deseado.

Como una guía, la composición puede permanecer en contacto con la piel o los integumentos durante entre 5 minutos y 12 horas, y puede opcionalmente ser retirada después de este tiempo de contacto.

La aplicación se puede realizar a diario o dos veces al día, o semanalmente, y repetir durante periodos de 2 semanas a 6 meses; este periodo se puede prolongar o renovar sin dificultad.

[0088] Estas composiciones son especialmente en forma de soluciones acuosas, acuosas alcohólicas u oleaginosas, dispersiones del tipo de loción o suero, geles anhidros u oleaginosos, emulsiones de consistencia

líquida o semi-líquida del tipo de leche, obtenido por dispersión una fase grasa en una fase acuosa (O(A) o por el contrario (A/O), suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semi-sólida o sólida de tipo crema o gel, microemulsiones o alternativamente las microcápsulas, micropartículas o dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

5 Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

[0089] Las cantidades de los varios constituyentes de las composiciones usadas según la invención son aquellas usadas de forma convencional en los campos bajo consideración.

10 [0090] Estas composiciones especialmente constituyen cremas protectoras, de tratamiento o de cuidado para la cara, las manos o el cuerpo, leches protectoras o de cuidado del cuerpo, lociones, geles o mousses para cuidado de la piel y membranas mucosas o para la limpieza de la piel, máscaras o parches.

15 [0091] Las composiciones también pueden consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o barras de limpieza.

[0092] Las composiciones que se pueden utilizar según la invención también se pueden empaquetar en forma de una composición de aerosol que también comprende un propulsor presurizado.

20 [0093] Durante la aplicación tópica, la composición se puede aplicar directamente al área dañada o a su proximidad, o alternativamente, en el caso de patologías que comprenden periodos de crisis y periodos de reposo, a un sitio que soporta una lesión, como una medida preventiva, para prolongar un estado de remisión entre dos crisis.

25 [0094] Así, la invención también se refiere al uso de al menos un derivado de C-glicósido para la preparación de una composición para tratar señales que muestra la piel de desregulación de descamación.

[0095] Las composiciones según la invención son composiciones exfoliantes especialmente adecuadas para depuración de áreas ásperas de la piel.

30 Estas también pueden ser composiciones de exfoliación, para eliminar un grosor mayor de capa córnea tal como callos.

35 [0096] Las composiciones según la invención son también composiciones destinadas a la limpieza de la piel y/o el cuero cabelludo, donde la acción de los agentes de limpieza será reforzada promoviendo la eliminación de células muertas desde la superficie limpia.

40 [0097] Según otro aspecto de la invención, la composición usada según la reivindicación 1 es una composición de cuidado para mejorar la condición de superficie de las membranas cutáneas y/o mucosas, especialmente los labios; en particular, la dicha composición promoverá la eliminación de áreas ásperas y/o piel muerta presente en la superficie de la piel y/o los labios.

45 [0098] La composición que se puede utilizar según la invención también puede ser una composición de cuidado del cabello, especialmente, un champú, una loción fijadora, una loción medicada, una crema o gel para peinado, una composición para tintes (especialmente para tinte de oxidación) opcionalmente en forma de champús de coloración, lociones reestructurantes para el pelo, una composición de onda permanente (especialmente, una composición para la primera fase de una realización de onda permanente), una composición para inducción y/o estabilización de pérdida de pelo natural en hombres, ventajosamente, una loción o gel, un champú antiparasitario, etc.

50 [0099] La invención se ilustra en mayor detalle en los ejemplos que siguen. Estos ejemplos no deben de ninguna manera limitar el alcance de la invención.

Ejemplo: caracterización de la actividad de descamación de un C-glicósido

55 [0100] El derivado de C-glicósido usado en los ejemplos de abajo se vende bajo el nombre Mexoryl SBB® por Chimex.
Es en forma de una solución al 30% en peso de material activo (AM) en una mezcla 60/40 de agua/1,2-propanodiol.

60 Principio de la prueba:

[0101] En esta prueba, se busca corneodesmosina por inmunodetección tras la incubación. La corneodesmosina es uno de los marcadores clave de descamación de corneodesmosomas. Se estudia en una inmunotransferencia después de la separación de electrofóresis y transferir a una membrana. Después del marcado específico con el anticuerpo G3619, se revela por quimioluminiscencia.

Materiales y métodos:

Fórmulas estudiadas:

5 [0102]

Fórmula	Fórmula
Excipiente (base Arlacel/Myrj)	1
C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano	2
Glicerol	3

	% en peso		
Nombre químico	1	2	3
C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxiopropano (AM)	-	7	-
Trietanolamina	0.3	0.3	0.3
p-hidroxibenzoato de propilo	0.1	0.1	0.1
metil p-hidroxibenzoato	0.2	0.2	0.2
Alcohol cetílico	1	1	1
Alcohol estearilo	1	1	1
La isoparafina hidrogenada (6-8 mol de isobutileno) (Parleam vendida por NoF Corporation)	5	5	5
El polímero de carboxivinilo sintetizado en una mezcla de etil acetato/ciclohexano (Carbopol 981, vendido por Noveon)	0.3	0.3	0.3
Ciclopentadimetilsiloxano	15	15	15
Agua desionizada	100	100	100
	qs	qs	qs
Glicerol	-	-	7
Polietileno (50 EO) monoestearato de glicol (Myrj 53P vendido por Uniqema)	2.5	2.5	2.5
Mezcla de mono/diestearato de glicerilo/ estearato de polietilenglicol (100 EO) (Arlacel 165 FL vendido por Uniqema)	2.5	2.5	2.5
AM: material activo			

Protocolo de prueba:

10 [0103] Los rectángulos de 3 x 3.5 cm se recortan de decapados de barniz realizados en la área de la pantorrilla de la pierna que tiene piel seca.
Estos se tratan con 42 mg de producto (4 mg/cm²).
Los controles y pruebas se realizan en paralelo.
Un blanco sin producto se prepara bajo las mismas condiciones.

15 [0104] Las pruebas se incuban a 37°C e 70% de humedad relativa durante 5 días.
Los controles se almacenan durante 5 días a -20°C. Así, se obtienen 5 pruebas y 5 controles.

20 [0105] Para cada una de las muestras, se preparan y se pesan polvos de acetona.
Las proteínas son extraídas con 100 µl/mg de Tampón de Laemmli entero.
Estos se ensayan según el método Bradford.
El contenido de proteína de cada muestra se ajusta y permite una comparación directa de las varias muestras.
Las proteínas se separan por electroforesis de fago SDS en 12% de gel de acrilamida.

25 [0106] Después de la transferencia de las proteínas sobre una membrana PVDF, la inmunodetección se realiza con el anticuerpo de anticorneodesmosina G3619 (Guy Serre) a 1/12500 según una técnica de transferencia Western estándar.
La revelación se realiza por quimioluminiscencia.
Las bandas detectadas por la máquina FluorSmax (BioRad) se cuantifican con el software de cantidad (BioRad).

30 Resultados:

[0107] Los resultados representan la cuantificación de las corneodesmosinas.

35 [0108] La cuantificación de las bandas de corneodesmosina para cada unidades de muestra: cnt*mm²

	Corneodesmosinas	
	Control	Prueba
Fórmula 1	2198	2690
Fórmula 2	2229	1192

ES 2 693 261 T3

Fórmula 3	2748	904
Blanco	1667	1710

[0109] La tabla de abajo muestra el porcentaje de corneodesmosinas residuales de la prueba relativa al control. Cuanto menor sea el porcentaje, más degradada será la corneodesmosina.

	% de corneodesmosinas residuales
Fórmula 1	122
Fórmula 2	53
Fórmula 3	33
Blanco	103

5

[0110] El blanco representa la "autohidrólisis" de la corneodesmosina bajo las condiciones de funcionamiento de la prueba. Ninguna degradación de la corneodesmosina se observa para el blanco.

[0111] El excipiente (base Arlacel/Myrj) es un soporte neutral cerca del blanco sin tratamiento.

10

[0112] El glicerol, que es el blanco positivo, muestra degradación sustancial de corneodesmosina. El C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxipropano evaluado muestra un efecto positivo en esta prueba.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de al menos un derivado de C-glicósido que corresponde a la fórmula general (I) de abajo:



donde:

- R representa:

- un radical lineal en C₁-C₄ y especialmente en C₁-C₃, sustituido opcionalmente con -OH, -COOH o -COOR''₂,

10 R''₂ es un radical alquilo saturado C₁-C₄, especialmente, etilo;

- X representa un grupo elegido de -CO-, -CH(OH)- y -CH(NH₂)-, y preferentemente un grupo -CH(OH)-;

- S representa un monosacárido elegido de D-glucosa, D-xilosa, L-fucosa, D-galactosa y D-maltosa, especialmente D-xilosa, y

- el enlace S-CH₂-X representa un enlace de naturaleza de anomérica C, que puede ser α o β,

15 dicho derivado de C-glicósido es elegido de C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxipropano y C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxipropano;

en una composición que comprende un medio fisiológicamente aceptable, como un agente cosmético para promover la descamación de la piel y/o el cuero cabelludo.

20 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** dicha composición está dirigida a combatir la queratosis e imperfecciones de piel grasa propensa al acné, para combatir la formación de caspa, para la homogeneización del alivio cutáneo, para eliminar la aspereza superficial para proveer un efecto de suavización, para reducir las irregularidades de la superficie y el microrrelieve de la piel, para mejorar el brillo de la tez, para mejorar la resistencia del maquillaje, para mejorar la eficacia de tratamientos de exfoliación o para la preparación

25 de la piel antes de la aplicación de un agente de autobronceado tal como dihidroxiacetona y/o para mejorar el resultado de un tratamiento cutáneo con colorantes de estrato córneo.

3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** el derivado de C-glicósido es C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxipropano.

30 4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por el hecho de que** el derivado de C-glicósido se usa en combinación con al menos:

- un producto de hidratación,

- un efector de proteasa epidérmica o dérmica,

35 - una proteasa exógena y/o glicosidasa y/o lipasa,

- un agente activo para mejorar la diferenciación epidérmica y/o

- un agente antiseborreico.

40 5. Proceso de tratamiento cosmético para la promoción del brillo de la tez y/o para reducir las irregularidades de la superficie de las membranas cutáneas y/o mucosas, **caracterizado por el hecho de que** al menos un derivado de C-glicósido de la fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 o una composición que contiene esta, se aplica a la piel o las membranas mucosas.

6. Proceso cosmético para tratar materias queratínicas, que consiste en aplicar al menos dos componentes:

45 - un primer componente que comprende al menos un derivado de C-glicósido de la fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 o una composición que contiene éste,

- un segundo componente que comprende al menos un agente elegido de proteasas, lipasas y glicosidasas, estos dos componentes son aplicados simultáneamente, en combinación o consecutivamente a la piel, membranas mucosas o el cuero cabelludo.

50 7. Uso del derivado de C-glicósido de la fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 para promover la descamación regular de una epidermis reconstruida *in vitro*.

8. Derivado de C-glicósido de la fórmula (I) tal y como se define en la reivindicación 1 para usar en la prevención y/o tratamiento de señales asociadas a trastornos de descamación asociados a xerosis, acné, hiperqueratosis, psoriasis, atopia, ictiosis y ciertas lesiones tumorales benignas o malignas.