



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 122**

51 Int. Cl.:
A61K 31/325 (2006.01)
C07C 271/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03789497 .9**
96 Fecha de presentación : **25.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1565179**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.08.2005**

54 Título: **Composición que comprende un derivado de ácido carbámico, su uso cosmético y como medicamento.**

30 Prioridad: **25.11.2002 FR 02 14792**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.05.2009

73 Titular/es: **Laboratoires Expanscience**
10, avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, FR

72 Inventor/es: **Piccirilli, Antoine;**
Msika, Philippe y
Piccardi, Nathalie

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 320 122 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).

ES 2 320 122 T3

DESCRIPCIÓN

Composición que comprende un derivado de ácido carbámico, su uso cosmético y como medicamento.

5 La presente invención se refiere al tratamiento cosmético y farmacéutico, en particular dermatológico, de la piel y/o de las mucosas. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición que contiene por lo menos un derivado hidroxilado o alcoxilado de ácido carbámico, eventualmente en asociación con por lo menos otro compuesto tal como un inhibidor de metaloproteasas, un inhibidor de PKC, un agente anti-inflamatorio, un agente calmante, un inmunosupresor, un quelante de iones, una oxazolina y una alcanolamida. La invención tiene asimismo por objeto
10 dicha composición para su uso como medicamento, en particular para su uso en la prevención o el tratamiento de las patologías cutáneas de origen alérgico y/o inflamatorio y/o irritativo o de cualquier patología cutánea consecutiva a la migración de células, tales como las células de Langerhans, inducidas por una señal eficaz de migración, denominada señal de peligro.

15 La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de las pieles y/o de las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencias alérgicas, envejecidas, sometidas a una señal de peligro, que presentan un trastorno de la barrera cutánea, que presentan unos enrojecimientos cutáneos, o que presentan un trastorno, un desequilibrio o un desorden inmunológico no patológico, que consiste en aplicar sobre la piel y/o las mucosas dicha composición.

20 Los derivados de ácido carbámico según la presente invención permiten inhibir la migración de las células implicadas en la respuesta inmunitaria y/o inflamatoria y/o irritativa tales como los monocitos, los linfocitos, los dendrocitos dérmicos, las células dendríticas y más particularmente las células de Langerhans a consecuencia de un estímulo exterior o “señal de peligro” de origen químico, físico, biológico y más particularmente inmunitario, o a consecuencia del envejecimiento intrínseco (cronológico), hormonal o extrínseco (Sol, contaminación), cuya intensidad sería
25 suficientemente importante para inducir una perturbación de la homeostasis cutánea.

Una de las principales funciones de la piel es la protección del organismo contra unas agresiones del medio exterior. Esta protección está asegurada en gran parte gracias a la cooperación de células presentes en la piel que son capaces, en presencia de un agente nocivo, de generar una respuesta inflamatoria y/o inmunitaria dirigida contra el
30 agente nocivo. Se trata de las células dendríticas, en particular de las células de Langerhans (CL) de la epidermis, unos dendrocitos dérmicos, unos monocitos, unos linfocitos, unos queratinocitos, unos mastocitos, y unas células endoteliales vasculares.

35 Las CL son unas células dendríticas que proceden de la médula espinal y que residen en los tejidos no linfoides tales como la piel y las mucosas (boca, pulmón, vejiga, recto, vagina). En la piel, las CL se intercalan entre los queratinocitos epidérmicos en posición suprabasal. En el plano ultraestructural, se caracterizan por la presencia de un organito específico de origen membranario, el gránulo de Birbeck. En el plano inmunohistoquímico, las CL expresan en particular la molécula CD1a y las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

40 Las CL desempeñan una función determinante en la inmunidad, como células presentadoras del antígeno. En efecto, unos experimentos realizados en el ratón demuestran que las CL capturan los antígenos presentes a nivel de la epidermis y migran hacia los tejidos linfoides que drenan la piel, en las que presentan el antígeno a las células T. La iniciación de la respuesta inmune cutánea depende de la capacidad de las CL para abandonar la epidermis para migrar hasta los ganglios proximales. Diferentes factores pueden influir en esta migración: la expresión de moléculas de adherencia, las proteínas de la matriz extracelular, unos haptenos, unas citoquinas, etc. Sin embargo, los mecanismos implicados en la migración de las CL no están todavía totalmente dilucidados. En particular, antes de alcanzar los ganglios linfáticos, las CL deben no sólo atravesar la unión dermo-epidérmica (JDE) sino también abrirse camino a través de la matriz extracelular (MEC) dérmica. La JDE está compuesta principalmente por laminina 5, por colágenos de tipo IV y VII, por nidógeno y por perlecano. La MEC que rodea los fibroblastos de la dermis contiene esencialmente
50 unos colágenos de tipo I y III.

La maduración así como la iniciación y la regulación de la migración de las CL dependen de citoquinas pro-inflamatorias tales como la IL-1 β (interleuquina-1-beta) y el TNF- α (Tumor Necrosis-alfa). De ello se desprende que cualquier agresión cutánea, más particularmente cualquier reacción inflamatoria y/o irritativa, capaz de inducir en
55 cantidad suficiente una u otra de estas citoquinas o las dos, es capaz de estimular la migración de las CL, y por lo tanto facilitar la reacción alérgica si estas CL están asociadas a un antígeno.

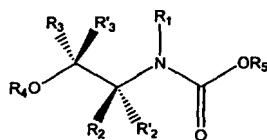
60 Unas patologías de tipo dermatológico se pueden observar como resultado de la migración de las CL a consecuencia de la captura de un antígeno de superficie. En el eczema atópico, las CL son capaces de fijar unas IgE en la superficie e inducir una respuesta inmunitaria patológica. En el eczema de contacto, las CL desempeñan una función central puesto que captan y tratan el antígeno antes de presentarlo a los linfocitos T. Éste lo guardará en memoria y la reacción inmunitaria se iniciará en el segundo contacto.

65 Teniendo en cuenta lo anterior, es altamente deseable poder modificar la capacidad migratoria de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de las células de Langerhans (CL), para intentar aumentar el nivel de tolerancia o limitar la reactividad de la piel alérgica y/o inflamatoria y/o irritada y/o envejecida. Es el problema que se propone resolver la presente invención. En efecto, los inventores han demostrado de manera completamente

ES 2 320 122 T3

sorprendente e inesperada que unos compuestos tales como los derivados de ácido carbámico permiten inhibir de manera espectacular la migración de las células, tales como las células de Langerhans, en particular la migración inducida por la presencia de un agente alérgeno.

5 La presente invención tiene así por objeto una composición que comprende por lo menos un derivado de ácido carbámico de fórmula general (I):



(I)

15 en la que:

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxí (OH);

R₂ y R'₂ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxí (OH);

R₃ y R'₃ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxí (OH);

R₄ y R₅ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de tipo RxCO, en el que Rx es un radical alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxí (OH);

Según un modo de realización de la invención, R₁ representa un átomo de hidrógeno.

Según otro modo de realización de la invención, R₂ representa un grupo alquilo lineal saturado en C₈-C₂₂, ventajosamente en C₉-C₁₈ de manera todavía más ventajosa en C₉-C₁₃, de manera aún más ventajosa en C₁₁-C₁₃, y/o R'₂ representa un átomo de hidrógeno.

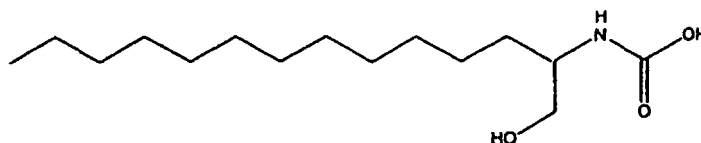
Según otro modo de realización de la invención, R₃ y R'₃ representan un átomo de hidrógeno.

Según otro modo de realización de la invención, R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno.

En un modo de realización particular de la presente invención, R₁ representa un átomo de hidrógeno, R₂ representa un grupo alquilo lineal saturado en C₈-C₂₂, ventajosamente en C₉-C₁₈, de manera todavía más ventajosa en C₉-C₁₃, de manera aún más ventajosa en C₁₁-C₁₃, y R'₂, R₃, R'₃, R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente según la presente invención, el derivado de ácido carbámico se selecciona de entre el grupo constituido por el ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico y el ácido (1-hidroximetil-undecil)-carbámico.

El ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico se puede representar mediante la siguiente fórmula:



Según un modo de realización de la invención, la composición puede comprender además por lo menos un inhibidor de la migración de las células, tales como las células de Langerhans, seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP).

Mediante la expresión "compuestos inhibidores de las metaloproteasas matriciales (MMP)" se entiende, según la invención, cualquier compuesto conocido por el experto en la materia por su capacidad de inhibir la actividad de degradación de la matriz extracelular mediante las MMP. Las MMP constituyen una familia de enzimas (actualmente se han identificado y caracterizado más de una veintena), dependientes del zinc, de estructura muy conservada, que poseen la capacidad de degradar los componentes de la matriz extracelular. Se clasifican según la naturaleza de su

sustrato en colagenasas, gelatinasas y estromelisin. Se pueden sintetizar mediante diferentes tipos celulares a nivel de la piel (fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, células endoteliales, eosinófilos, células de Langerhans, etc.). El grupo de las MMP está constituido así por cuatro sub-clases: (1) las colagenasas, (2) las gelatinasas, (3) las estromelisin y (4) las MMP de tipo membranarias (MT-MMP). La actividad de las MMP se puede modular mediante unos

5 inhibidores de proteinasa naturalmente presentes tales como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP, en particular los TIMP-1 y TIMP-2). En particular, el compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans es un compuesto inhibidor de por lo menos una MMP seleccionada de entre el grupo constituido por las MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-7, MMP-13 y MMP-18. Como “compuesto inhibidor de las MMP”, como

10 compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans según la presente invención, se entiende en particular los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), la alfa-2-macroglobulina, los inhibidores del activador del plasminógeno, la briostatina-1, los antibióticos (doxiciclinas, minociclinas, etc.), los péptidos sintéticos o naturales que tienen una estructura similar a los sustratos de las MMP (batimastato, marimastato, etc.), los retinoides (en particular los retinoides no aromáticos tales como el retinaldehído, la tetrinoína, el ácido retinoico 9-cis, la vitamina A, los retinoides monoaromáticos tales como el etretinato, el all-trans acitretino y la motrerinida, y los retinoides

15 poliaromáticos tales como el adapaleno, el tazaroteno, el tamibaroteno y el arotinoide metil sulfona), los anti-oxidantes (los capturadores de oxígenos singlete, etc.), los anti-cancerígenos (o “anti-metastáticos”), los hidrolizados de malta tales como Colalift comercializados por la compañía Coletica, los extractos de algas marinas tales como Kelpadélie comercializados por la compañía Secma, los extractos de cartílago de tiburón tales como el complejo MDI comercializados por la compañía Atrium, los péptidos de arroz como por ejemplo Colhibin comercializado por la compañía

20 Pentapharm, y los extractos peptídicos de lupino. Más particularmente, el compuesto inhibidor de las MMP según la presente invención se selecciona de entre el grupo constituido por los extractos peptídicos de lupino o “péptidos de lupino”, tales como los descritos en la solicitud de patente FR 99 04875 presentada el 19 de abril de 1999 a nombre de la compañía Laboratoires Pharmascience. Se puede citar en particular el extracto peptídico descrito en la solicitud FR 99 04875 con la denominación extracto B (LU105). Según otro modo ventajoso de realización, dicho inhibidor de

25 las MMP se selecciona de entre el grupo constituido por los retinoides.

Según un modo de realización particular de la invención, la composición puede comprender asimismo además por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolin y las alcanolamidas.

30 Este o estos compuestos seleccionados de entre el grupo constituido por los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolin y las alcanolamidas permiten desempeñar una función y/o limitar la reacción irritante o de sensibilización incluso para algunos de ellos inhibir asimismo la migración de las células dendríticas, más particularmente de las células de Langerhans, de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de los queratinocitos, de los mastocitos y de las células

35 endoteliales.

Mediante la expresión “PCK” o “Proteínas quinasas C” se entiende en el sentido de la presente invención las enzimas que catalizan una reacción de fosforilación sobre un sustrato celular.

40 Cuando se activan, las PKC fosforilan unos residuos de serina o de treonina específicos sobre unos sustratos proteicos, que varían según el tipo celular. En numerosas células, la activación de las PKC aumenta la transcripción de genes específicos.

Las proteínas quinasas C (PKC) son unas proteínas codificadas por una familia de genes (11 isoformas diferentes). Se sabe en particular que estas proteínas están implicadas en la transducción de señales extracelulares mediadas por los factores de crecimiento, las citoquinas, así como por un cierto número de otras moléculas biológicas. La proteína

45 quinasa $\beta 2$ (PKC- $\beta 2$) aparece expresada específicamente por las CL de la epidermis.

Así, se puede usar cualquier compuesto conocido por el experto en la materia como inhibidor de la actividad de fosforilación de las PKC como compuesto inhibidor de las PKC según la presente invención. Se pueden citar por

50 ejemplo los polipéptidos descritos en la solicitud WO 99/43805 (Incyte Genomics Inc.).

En particular, el compuesto inhibidor de las PKC se selecciona de entre el grupo constituido por los inhibidores no específicos de las PKC, los inhibidores específicos de la isoforma PKC- $\beta 2$, y las asociaciones de éstos.

55

Más particularmente, el compuesto inhibidor de las PKC se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos fenólicos y polifenólicos, las procianidinas (catequinas, epicatequinas, etc.), la alfa-amirina, el lupeol, el lupeol linoleato, los esteroides, los estanoles, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, los antibióticos tales como la estaurosporina, Ro-318425 (o 2-(8)-(aminometil)-6,7,8,9-tetrahidropiridol(1,2-a)indol-3-il)3-(1-metil-indol-3-ilmaleimida, HCl) tal como se comercializa por la compañía Calbiochem, los compuestos que actúan por competi-

60 ción con los activadores fisiológicos de las PKC tales como el diacilglicerol y el éster forbólico, los lípidos cutáneos de tipo (liso)esfingolípidos, lisofosfolípidos tales como las ceramidas y pseudoceramidas, esfingosinas y fitoesfingosinas, las esfinganinas, los derivados, precursores, análogos y homólogos de estos compuestos, de origen natural o sintético.

Mediante la expresión “compuestos fenólicos y polifenólicos” se entiende, según la invención, los fenoles simples, las benzoquinonas, los ácidos fenólicos, las acetofenonas, los ácidos fenilacéticos, los ácidos hidroxicinámicos, las cumarinas e isocumarinas, las cromonas, las naftoquinonas, las xantanas, las antraquinonas, los flavonoides, los lignanos y neolignanos, las ligninas, las chalconas, las dihidrochalconas, las auronas, las flavonas, los flavonoles, los dihidro-

65

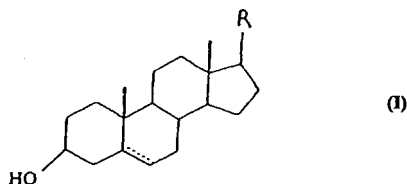
ES 2 320 122 T3

flavonoles, las flavanonas, los flavanoles, los flavandioles o leucoantocianidinas, las antocianidinas, los isoflavonoides, los biflavonoides, las proantocianidinas y los taninos condensados.

Por "esteroles" se entiende más particularmente, según la invención, el esterol, es decir, el compuesto perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno que tiene un grupo hidroxilo en la posición 3, y los análogos del esterol de fórmula general (I) siguiente.

Así, preferentemente, los esteroles que se pueden utilizar según la invención corresponden a la siguiente fórmula general:

10



15

en la que la insaturación en punteado en la posición 5 corresponde a la insaturación en el caso de los esteroles, R representa una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, insaturada o no, que comprende de 1 a 25 átomos de carbono. En particular, R se selecciona de entre el grupo constituido por los grupos alquilo en C₁-C₁₂, los grupos alcoxi en C₁-C₈, los grupos alquenilo en C₂-C₈, los grupos alquinilo en C₂-C₈, los grupos cicloalquilo en C₃-C₈, los grupos alquenilo en C₂-C₈ halogenados, los grupos alquinilo en C₂-C₈ halogenados. El término "halogenado" designa uno o varios sustituyentes halógeno, es decir, uno o varios átomos de cloro, fluoro, bromo o yodo.

25

Entre los esteroles que se pueden usar ventajosamente según la invención, se pueden citar en particular el β-sitosterol, el α-sitosterol, el γ-sitosterol, el stigmasterol, el campesterol o también el brasicasterol, y sus mezclas. Por ejemplo, el β-sitosterol se puede usar en forma del producto denominado "Ultra" (que comprende principalmente β-sitosterol) tal como se comercializa por la compañía Kaukas. En el caso de un uso de una mezcla de esteroles, se puede citar por ejemplo el producto denominado "Generol" que comprende principalmente β-sitosterol (aproximadamente 50% en peso), stigmasterol, brasicasterol y campesterol tal como se comercializa por la compañía Cognis, o también el producto "Primal" de la compañía Kaukas.

30

Entre los alcoholes triterpénicos que se pueden usar ventajosamente según la invención, se puede citar en particular la β-amirina, el eritrodiool, el taraxasterol, el cicloartenol, el 24-metilencicloartanol, el lupeol, el lanoesterol, y sus mezclas.

35

Mediante la expresión "homólogos hidrogenados" de un alcohol triterpénico se entiende, según la invención, el o los compuestos alcoholes triterpénicos correspondientes cuya unión o uniones insaturadas eventualmente presentes han sido hidrogenadas (es decir transformadas en unión saturada) según unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

40

Más particularmente aún, el compuesto inhibidor de las PKC se selecciona de entre el grupo constituido por los esfingolípidos y los lisofosfolípidos, tal como los citados en la tabla 1 siguiente:

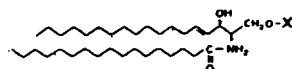
45

TABLA 1

Estructura de esfingolípidos y lisoesfingolípidos

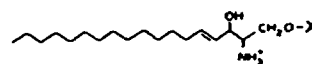
50

Estructura



X : H-
X : galactosa-
X : sulfogalactosa-

Ceramida
Galactocerebrósido
Sulfátido



Esfingosina
Psicosina (galactosilesfingosina)
Lisosulfátido
(sulfogalactosilesfingosina)
Liso GM₂

60

X :
X: Fosforicolina-

GM₂
Esfingomielina

Lisoesfingomielina

65

Se pueden citar asimismo más particularmente, como compuesto inhibidor de las PKC, los lípidos cutáneos de tipo esfingolípidos y lisofosfolípidos.

Como esfingolípidos, se pueden citar entre los más elementales la esfingosina (D-eritro-dihidroxi-1,3-amino-2-octadeceno 4t) y sus isómeros, la fitoesfingosina (D-ribo-trihidroxi-1,3,4-amino-2-octadecano) y sus isómeros. Pero

ES 2 320 122 T3

también los lisosfingolípidos (entre ellos, la lisosulfátida y la psicósina), la sulfogalactosilesfingosina, la esfinganina (2-amino-1,3-octadecan-diol) y las esfingomielinas.

Como fosfolípidos, se pueden citar las familias de los fosfatidilamino-alcoholes y de los fosfatidilpolioles. El grupo de los fosfatidilamino-alcoholes comprende en particular las fosfatidiletanolaminas (o fosfatidilcolaminas), las fosfatidilcolinas, las fosfatidilserinas, las N-acilfosfatidiletanolaminas. En cuanto al grupo de los fosfatidilpolioles, éste comprende los fosfatidilcolinositoles, los difosfo-inositidos, los lisodifosfo-inositidos, los fosfatidilgliceroles y los cardiolípidos.

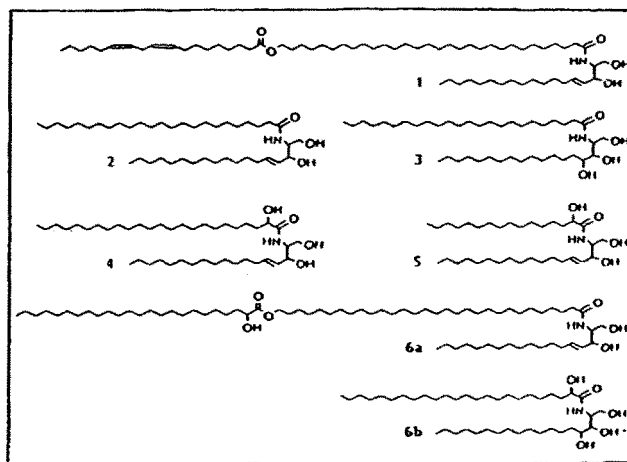
Más particularmente, se puede citar asimismo como compuesto inhibidor de las PKC, las ceramidas, en particular las ceramidas del cemento intercorneocitario de la epidermis así como los precursores de las ceramidas que son la esfingosina y la fitoesfingosina.

De manera general, las ceramidas pueden ser sintetizadas químicamente (se habla en particular de pseudo-ceramidas), ser de origen animal (unas concentraciones relativamente elevadas de esfingolípidos están presentes en el encéfalo y en la columna vertebral de los mamíferos), de origen vegetal (principalmente de los cerebrósidos y otros esfingolípidos glucosilados) o también ser unos derivados de levaduras (configuración estereoquímica idéntica a la de las ceramidas naturalmente presentes en la piel humana).

Las ceramidas del cemento intercorneocitario de la epidermis se pueden separar mediante los procedimientos habituales (cromatografía de capa fina) en seis fracciones, que corresponden a unos compuestos que difieren por la naturaleza de los ácidos grasos y la naturaleza de la base implicada (esfingosinas, insaturadas, o fitoesfingosinas, saturadas). La tabla 2 siguiente ilustra las estructuras respectivas presentes en estas fracciones, según la clasificación de Werts y Downing. La fracción 6 se puede subdividir a su vez mediante unos procedimientos más finos en dos entidades; las ceramidas 6a y 6b.

TABLA 2

Las seis principales fracciones de ceramidas de la epidermis



Así, las ceramidas 1, las menos polares, comprenden una estructura muy particular, que se encuentra en la ceramida 6a: un omega-hidroxiácido de cadena larga que amidifica la base, y atado a su extremo omega mediante una unión éster con otro ácido graso (O-acilceramidas). En el caso de la fracción 1, los ácidos grasos enlazados a la esfingosina son esencialmente en C24, C26, C30, C32 o C34, pudiendo ser saturados, monoetilénicos (principalmente para los C30, C32 y C34) o dietilénicos (C32 y sobre todo C34). En cuanto al ácido graso enlazado al extremo omega del anterior, se trata, de manera ampliamente predominante para las ceramidas 1, del ácido linoleico, cuyo papel importante en la función de barrera híbrida de la epidermis es muy conocido.

La fracción 2, de estructura más clásica (esfingosinas o dihidroesfingosinas enlazadas mediante un enlace amida con un ácido graso, principalmente C20 a C28), es la más abundante.

La fracción 3 es bastante similar, residiendo la diferencia en la naturaleza de la base que, en este caso, está esencialmente representada por las fitoesfingosinas, saturadas.

Las fracciones 4 y 5 se caracterizan esencialmente por la presencia de alfa-hidroxiácidos enlazados con una esfingosina.

La fracción 6b es muy cercana a las fracciones 4 y 5, comprende un alfa-hidroxiácido, pero unido a una fitoesfingosina, saturada.

ES 2 320 122 T3

La fracción 6a, tal como la ceramida 1, comprende el motivo característico que se encuentra sólo a nivel de las ceramidas de la epidermis, es decir, la unión éster entre el hidroxilo en omega de un ácido graso enlazado con una esfingosina, y el grupo carboxílico de un ácido graso terminal que, esta vez, no es el ácido linoleico sino un alfa-hidroxiácido.

Conviene asimismo citar las fitoceramidas (ceramidas a base de fitoesfingosina), las colesterol-ceramidas sintéticas, los galacto o gluco cerebrósidos.

Por último, entre los compuestos inhibidores de las PKC que se pueden usar según la presente invención, la esfingosina está presente en estado natural en la piel, y desempeña entre otros, un papel importante en la función de barrera del *stratum corneum*, como precursor de los esfingolípidos (ceramidas y esfingoglucolípidos). Puede estar derivada de una fuente biológica tal como de unos extractos de cerebros bovinos o por vía sintética, a partir de la serina, tal como se describe en el artículo de Newman, J. Am. CHEM., 95(12): 4098 (1973). Se pueden citar más particularmente las formas isoméricas de la esfingosina: D-eritro, L-treo, L-eritro y D-treo. La forma D-eritro es la más frecuentemente presente en la naturaleza.

Según la presente invención, los compuestos inhibidores de las PKC que se pueden usar comprenden los isómeros, los derivados (sales, complejos, etc.), los análogos, los homólogos, los precursores y los metabolitos de los compuestos inhibidores de las PKC descritos anteriormente.

Los agentes anti-inflamatorios que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados de ácido carbámico son ventajosamente unos agentes anti-inflamatorios esteroideos (AIS), tales como los corticoides, o no-corticoides (AINS).

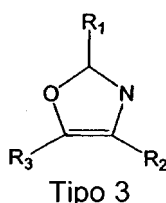
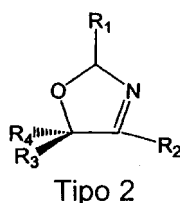
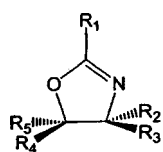
Los agentes calmantes que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados de ácido carbámico son ventajosamente unos derivados de regaliz y unos derivados del alfa-bisabolol.

Los inmunosupresores que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados del ácido carbámico son ventajosamente el tacrolimus, el pimecrolimus y la ciclosporina.

Los agentes quelantes de iones que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados de ácido carbámico son ventajosamente unos agentes quelantes químicos seleccionados ventajosamente de entre el grupo constituido por el ácido etilendiamina-tetracético (EDTA) y sus sales de sodio, de potasio, de calcio disódico, de diamonio, de trietanolamina (TEA-EDTA), el ácido hidroxietil-etilen-diamin-tetracético (HEDTA) y su sal trisódica, el ácido dietilentriamin-pentacético (DTPA), y sus mezclas. Los agentes quelantes de iones pueden ser asimismo unos agentes quelantes biológicos ventajosamente seleccionados de entre el grupo constituido por la metalotioneina, la transferina, la lactoferina, la calmodulina, el quitosan-metilen-fosfonato, y sus mezclas.

Los iones quelatados son ventajosamente los iones Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Ni^{2+} , Co^+ , Co^{2+} , Zr^{2+} , Zr^{4+} , pero también los iones cromo a nivel de oxidación II y III tales como Cr^{2+} , Cr^{3+} y $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.

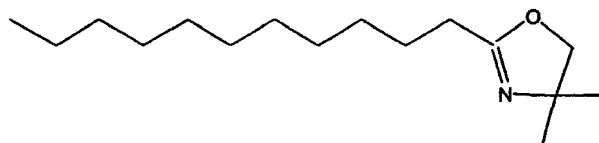
Las oxazolininas que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados de ácido carbámico son ventajosamente unas oxazolininas que corresponden a las fórmulas generales siguientes:



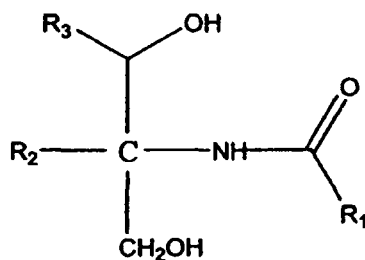
ES 2 320 122 T3

en las que R_1 representa un grupo alquilo en C_1-C_{40} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6); R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo en C_1-C_{30} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (OH), alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6) y alcoxi en C_1-C_6 -carbonilos ($COOC_1-C_6$). Mediante el término "alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6)" se entiende, en el sentido de la presente invención, un radical alcoxi cuyo grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

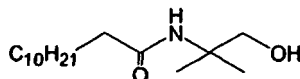
Ventajosamente, según la presente invención, dicha oxazolina es una oxazolina de tipo I seleccionada de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolina. De manera todavía más ventajosa, dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, denominada OX-100, de fórmula:



Las alcanolamidas que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con los derivados de ácido carbámico son ventajosamente unas alcanolamidas que responden a la fórmula general siguiente:



en la que R_1 representa un grupo alquilo en C_1-C_{40} que comprende de 0 a 6 insaturaciones y que comprende de manera eventual por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilos (OH), los alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6) y los alcoxi en C_1-C_6 -carbonilo ($COOC_1-C_6$); R_2 y R_3 representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo alquilo en C_2-C_{20} que comprende de 0 a 6 insaturaciones y que comprende de manera eventual por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilos (OH), los alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6) y los alcoxi en C_1-C_6 -carbonilo ($COOC_1-C_6$). Por el término "alcoxi en C_1-C_6 (OC_1-C_6)" se entiende, en el sentido de la presente invención, un radical alcoxi cuyo grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. Ventajosamente, según la invención, el radical R_1 representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 40 átomos de carbono (en C_1-C_{40}), de manera preferida de 6 a 22 átomos de carbono (en C_6-C_{22}) y de manera todavía más preferida de 8 a 18 átomos de carbono (en C_8-C_{18}), eventualmente saturado puesto que comprende de 0 a 6 insaturaciones, y que comprende de manera eventual por lo menos un radical hidroxilo, alcoxi o alcóxicarbonilo tal como se han definido anteriormente. De manera todavía más ventajosa según la presente invención, dicha alcanolamida es la alcanolamida denominada AK100 de fórmula:



Las oxazolinas y las alcanolamidas según la presente invención son unos agentes inhibidores conocidos de la migración de las células de Langerhans (véanse las solicitudes de patente FR0116916 y FR0116917).

Ventajosamente, según la presente invención, la composición se caracteriza porque la concentración de derivado de ácido carbámico está comprendida entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% en peso, y más particularmente entre aproximadamente 0,01 y 3% en peso, ventajosamente entre 0,1 y 1% en peso, de manera todavía más ventajosa entre 0,1 y 0,5% en peso, con relación al peso total de la composición.

La composición según la presente invención es ventajosamente una composición cosmética o farmacéutica, en particular dermatológica. La composición según la invención se puede formular en forma de diferentes preparaciones adaptadas para una administración tópica, una administración oral o rectal, una administración parenteral. Preferentemente, las diferentes preparaciones están adaptadas para una administración tópica e incluyen las cremas, las pomadas, las lociones, los aceites, los parches, los pulverizadores o cualquier otro producto para aplicación externa. Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composiciones según la invención se pueden determinar según los criterios considerados generalmente en el establecimiento de un tratamiento cosmético o farmacéutico, preferentemente dermatológico, adaptado a un paciente como por ejemplo la edad o el peso corporal del paciente, la gravedad de su estado general, la tolerancia al tratamiento, los efectos secundarios observados, y el tipo de piel. En función del tipo de administración deseado, la composición y/o los compuestos activos según la invención pueden comprender además por lo menos un excipiente cosmética o farmacéuticamente aceptable, en particular dermatológicamente aceptable. Preferentemente, se usa un excipiente adaptado para una administración por vía tópica externa. La composición según la presente invención puede comprender además por lo menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente conocido por el experto en la materia, seleccionado de entre los espesantes, los conservantes, los perfumes, los colorantes, los filtros químicos o minerales, los agentes hidratantes y las aguas termales.

La presente invención tiene asimismo por objeto las composiciones descritas anteriormente para su uso como medicamento.

La presente invención tiene asimismo por objeto el uso de por lo menos un derivado de ácido carbámico de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o de una composición según la invención para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la migración de las células dendríticas, de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de los queratinocitos, de los mastocitos y de las células endoteliales.

Según un modo de realización particular de la presente invención, el medicamento está destinado a inhibir la migración de las células de Langerhans.

Ventajosamente, según la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las reacciones o patologías alérgicas y/o inflamatorias y/o irritantes de la piel y/o de las mucosas, en particular de la boca, de los pulmones, de la vejiga, del recto, de la vagina y de las pieles envejecidas.

Ventajosamente, según la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las reacciones o patologías de la piel y/o de las mucosas a consecuencia de la migración de las células, tales como las células de Langerhans, inducidas por una señal de peligro. Mediante la expresión "señal de peligro" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier señal que conlleva en particular la producción de citoquinas inflamatorias o cualquier señal inmunológica verdadera del tipo penetración de un alérgeno.

Según un modo de realización de la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las reacciones o patologías inducidas por unos haptenos químicos o metálicos.

Según otro modo de realización de la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las pieles y/o de las mucosas sensibles y/o reactivas y/o incómodas y/o intolerantes y/o que presentan un trastorno de la barrera cutánea y/o que presentan un desorden o un desequilibrio inmunológico, tal como un desequilibrio clínico o subclínico, relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco (Sol, contaminación) u hormonal.

En efecto, se ha demostrado que el envejecimiento de la piel conllevaba una modificación del estado inmunitario de ésta, y que las células inmunológicas podían modificar su localización inicial tras una migración incontrolada.

La composición según la invención, así como los compuestos activos según la invención, permiten reducir la respuesta inmunitaria inducida por la migración de CL que han fijado unas IgE en superficie. Por eso, la presente invención se refiere asimismo al uso de por lo menos un derivado de ácido carbámico de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente o de una composición según la invención para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención del eczema atópico. La composición según la invención, así como los compuestos activos según la invención, están destinados asimismo al tratamiento y/o a la prevención del eczema de contacto, en la medida en que permiten reducir una respuesta inmunitaria inducida en particular por captura de un antígeno, tratamiento y presentación de este antígeno a los linfocitos T mediante las CL.

La composición según la invención, así como los compuestos activos según la invención, se usan asimismo para el tratamiento y/o la prevención de dermatosis inflamatorias tales como psoriasis, dermatitis irritantes, enfermedades autoinmunes, foto-inmuno-supresión (disminución de la respuesta inmunitaria inducida por los ultravioletas solares, y más particularmente por los ultravioletas B), o rechazo de injerto.

En los diferentes usos mencionados anteriormente del compuesto activo seleccionado de entre el grupo de los derivados de ácido carbámico tal como se han definido anteriormente, éste se puede usar en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP), los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolinas y las alcanolamidas tal como se han definido anteriormente.

ES 2 320 122 T3

La composición y los compuestos activos según la invención están destinados ventajosamente a un uso en cosmología. La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético de las pieles y/o de las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencia alérgica, envejecidas, sometidas a una señal de peligro, que presentan un trastorno de la barrera cutánea, que presentan unos enrojecimientos cutáneos, o que presentan un desorden o un desequilibrio inmunológico no patológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal, caracterizado porque se aplica sobre la piel y/o las mucosas por lo menos un derivado de ácido carbámico de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, o una composición según la invención. El compuesto activo seleccionado de entre el grupo de los derivados de ácido carbámico tal como se han definido anteriormente también se puede aplicar en asociación con por lo menos otro compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP), los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolinas y las alcanolamidas tal como se han definido anteriormente. En el marco del procedimiento de tratamiento cosmético según la presente invención, el desorden o el desequilibrio inmunológico no patológico es un desequilibrio temporal o no de la función inmunitaria de la piel sin ningún carácter de gravedad.

Otras características y ventajas de la invención se pondrán más claramente de manifiesto a partir de la siguiente descripción con el ejemplo representado a continuación. El ejemplo siguiente está destinado a ilustrar la invención sin limitarla de ninguna manera. Salvo que se precise de otra manera, los porcentajes indicados en los siguientes ejemplos son unos porcentajes en peso. El ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico se denomina a continuación compuesto A.

Ejemplo 1

Ejemplos de composiciones según la presente invención

	% en peso
Agua	58,1
Polideceno hidrogenado	12
Glicerina	15
Carbonato de dicaprilo	7
Glucósido de laurilo	2,5
Poligliceril-2-dipolihidroxiestearato	3,5
Extracto peptídico de lupino (Proteína hidrolizada)	0,2
Acrilato/copolímero de acrilato de alquilo en C ₁₀₋₃₀	0,4
Hidroximetilglicinato de sodio	0,4
Goma xantana	0,3
Ácido carbámico o derivado	0,5
Hidróxido de sodio	0,07
Ácido cítrico	0,03

Ejemplo 2

*Estudio de la actividad del ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico sobre la inhibición de la migración de las células dendríticas generadas *in vitro* a partir de precursores CD34+ que proceden de la sangre de cordón*

1. Material y procedimientos

1.1 Preparación de las células de Langerhans *in vitro*

Se han obtenido unas células mononucleadas a partir de sangre de cordón umbilical de donantes sanos, mediante centrifugación en Ficoll. A continuación, las células CD34+ se han purificado mediante inmunoselección con la ayuda de un anticuerpo específico y de perlas magnéticas (Miltenyi Biotech, Alemania). Se han cultivado las células CD34+ en presencia de GM-CSF (100 ng/ml), TNF- α (2,5 ng/ml) en RPMI adicionado con 10% de suero de ternera fetal, durante 5 días. Se ha realizado la adición de TGF- β 1, factor que favorece la diferenciación de las células hacia la vía células de Langerhans en el quinto día de cultivo.

1.2 Preparación de los medios

El medio de base elegido para el conjunto del estudio fue el RPMI 1640 (Gibco BRL, Francia). El compuesto A suministrado por EXPANSCIENCE, a la concentración de 10⁻² M en disolución en DMSO (Dimetilsulfóxido) se ha diluido en RPMI-1640 y se ha ensayado con 1 μ M.

ES 2 320 122 T3

1.3 Sensibilización de las CL

Se han tratado las células, en el séptimo día, mediante el hapteno BB (Base de Brandowski, 1,17 $\mu\text{g/ml}$) durante 24 h, y después se han sometido al ensayo de migración.

1.4 Migración de las CL

Se ha usado un sistema de cámara de cultivo de dos compartimentos (Falcon, Becton Dickinson, Francia). El compartimento superior está separado del compartimento inferior por una membrana de porosidad de 8 μm , sobre la cual se depositan 50 $\mu\text{g/cm}^2$ de Matrigel. La membrana se recubre entonces con proteínas que forman una película equivalente a una membrana basal (laminina, colágeno IV, nidógeno, entactina, heparansulfato-proteoglucanos). Las células recogidas en el medio RPMI-BSA solo o en presencia de los diferentes productos se depositan en el compartimento superior. En el compartimento inferior, se añade un sobrenadante de cultivo de fibroblastos humanos normales. Después de 18h de incubación a 37°C, se cuenta con microscopio el número de células vivas que han atravesado el Matrigel y que se encuentran en el compartimento inferior (las CL son fácilmente identificables por su forma dendrítica). Cada ensayo se realiza por triplicado.

2. Resultados

Los resultados referentes a la migración de las CL se representan en la tabla 3 siguiente.

TABLA 3

	Células sensibilizadas por el hapteno BB	BB + Compuesto A (1 μM)
Porcentaje de células dendríticas generadas <i>in vitro</i> que han migrado	20	15

La tabla 3 muestra así el porcentaje de células que ha migrado en presencia del producto ensayado. El porcentaje se calcula relacionando el número de células recuperadas en el compartimento inferior de la cámara de migración con el número de células sometidas a la migración.

Así, el compuesto A a la concentración de 1 μM inhibe de manera significativa (25%) la migración de las células dendríticas generadas *in vitro* y activadas por el hapteno BB.

En conclusión, se ha demostrado así, de manera completamente sorprendente, que usando unas células dendríticas generadas *in vitro* y activadas por el hapteno BB, dispuestas en un sistema de cámara de cultivo de dos compartimentos (que permite la migración celular), el ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico inhibe de manera significativa la migración de las células dendríticas generadas *in vitro*.

Ejemplo 3

Estudio de la actividad del ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico sobre la inhibición de la migración de las células dendríticas en el ratón

1. Materiales y procedimientos

1.1 Agentes reactivos

Se ha diluido el FITC (Fluoresceína isotiocianato, Sigma, St. Louis, MO) extemporáneamente en una mezcla de acetona:dibutilftalato (1:1).

1.2 Inhibidores

Se ha suministrado el ácido carbámico A (ácido 1-Hidroximetil-tridecil-carbámico) y el LU105 (LU 105 es un inhibidor de MMP, que corresponde a un extracto peptídico de lupino blanco comercializado por la Compañía Expanscience con el nombre de marca Actimp 193[®]) por los "Laboratorios Expanscience", y se han formulado solos o en asociación en un vehículo inerte compatible con una aplicación tópica tal como se describe en el ejemplo 1 anterior [Ácido carbámico A (0,5%) \pm LU105 (2%)]. Se han aplicado las diferentes formulaciones sobre las orejas de ratón dos veces por día durante 4 días consecutivos. Tres horas después de la última aplicación, se aplica 1,5% de FITC sobre las dos orejas (una tratada y la otra no tratada (control)).

ES 2 320 122 T3

1.3 Migración de las células de Langerhans (CL) y de las células dendríticas (CD) en el ratón

Se ha evaluado el efecto de las dos moléculas *in vivo* en el ratón. Se aplica sobre la piel de las dos orejas 1,5% de FITC (2X5 μ l). 24 horas después, se sacrifican los ratones y se prepara una suspensión celular a partir de los ganglios auriculares y cervicales (ganglios drenantes, denominados a continuación GL) o a partir de los ganglios poplíteos (ganglios no drenantes, control negativo). Se han recortado los tejidos y se han separado las células mediante filtración (filtro 100 μ M, Falcon; Becton Dickinson), y después se han lavado. Se centrifugan a continuación las células durante 10 minutos a 600 x g ($m \times s^{-2}$) sobre un gradiente de metrizamida (14,5% en RPMI 1640; 7,5% SVF). Se recuperan las células de la interfaz, se aclaran y después se marcan con un AC anti-CDS86 PE-conjugado, biot-MHC CLII mAbs más estreptavidina-Cya (PharMingen) y se analizan mediante citometría de flujo. Se contabilizan sólo las células FITC+, PE+ y Cya+ puesto que representan la población de células que ha migrado desde la piel hacia los GL tras la aplicación del hapteno.

2. Resultados

La aplicación tópica del vehículo solo no provoca ninguna modificación del número en CD FITC+ a nivel de los GL. El vehículo no tiene por lo tanto ningún efecto sobre las capacidades migratorias de las CD.

Los resultados relativos a la migración de las CD se representan en la tabla 4 siguiente.

TABLA 4

	Ácido carbámico A (1) (0,5%)	LU105 (2%)	Ácido carbámico A (1) (0,5%) + LU105 (2%)
Inhibición de la migración en %	25	30	85

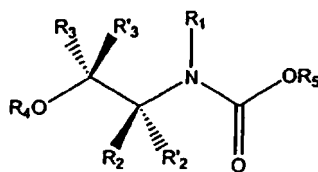
(1) ácido 1-hidroximetil-tridecil-carbámico

La migración de las CD a nivel de los GL, tras la aplicación del hapteno FITC, es inhibida en unas proporciones comparables y sin ninguna diferencia significativa por el compuesto A a la dosis de 0,5% y el LU105 a la dosis de 2%.

Cuando los dos tipos de moléculas están asociados, esta inhibición es prácticamente total. En conclusión, se ha demostrado así de manera completamente sorprendente, usando un modelo de ratones sensibilizados por el hapteno FITC, que el ácido 1-hidroximetil-tridecil-carbámico inhibe de manera significativa la migración de las CD hacia los GL. Por otro lado, el ácido 1-hidroximetil-tridecil-carbámico y el LU105 actúan en sinergia para inhibir la migración de las CD en el ratón sensibilizado.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende por lo menos un derivado de ácido carbámico de fórmula general (I):



(I)

en la que:

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

R₂ y R'₂ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

R₃ y R'₃ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

R₄ y R₅ representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo de tipo RxCO, en el que Rx es un radical alquilo en C₁-C₃₀, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque R₁ representa un átomo de hidrógeno.

3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque R₂ representa un grupo alquilo lineal saturado en C₈-C₂₂, ventajosamente en C₉-C₁₈, de manera todavía más ventajosa en C₉-C₁₃, y R'₂ representa un átomo de hidrógeno.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque R₃ y R'₃ representan un átomo de hidrógeno.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque R₄ y R₅ representan un átomo de hidrógeno.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque dicho derivado de ácido carbámico se selecciona de entre el grupo constituido por el ácido (1-hidroximetil-tridecil)-carbámico y el ácido (1-hidroximetil-undecil)-carbámico.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene además por lo menos un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), seleccionado ventajosamente de entre el grupo constituido por los inhibidores tisulares de metaloproteinasas, la alfa-2-macroglobulina, los inhibidores del activador del plasminógeno, la briostatina-1, los antibióticos, los péptidos sintéticos o naturales que tienen una estructura similar a los sustratos de las MMP, los retinoides, los anti-oxidantes, los anti-cancerígenos, los hidrolizados de malta, los extractos de algas marinas, los extractos de cartílago de tiburón y los extractos peptídicos de lupino tales como el extracto B (LU105).

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene además por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolininas y las alcanolamidas.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la concentración de derivado de ácido carbámico está comprendida entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% en peso, ventajosamente entre 0,1 y 1% en peso, con relación al peso total de la composición.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento.

ES 2 320 122 T3

11. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento.

12. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las reacciones o patologías alérgicas y/o inflamatorias y/o irritantes de la piel y/o de las mucosas.

5

13. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las reacciones o patologías inducidas por unos haptenos químicos o metálicos.

14. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las pieles y/o de las mucosas sensibles y/o reactivas y/o incómodas y/o intolerantes y/o que presentan un trastorno de la barrera cutánea y/o que presentan un desequilibrio inmunológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal.

10

15. Uso según la reivindicación 11, **caracterizado** porque el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención del eczema atópico y/o de contacto, de las dermatitis inflamatorias tales como la soriasis, de las dermatitis irritantes, de las enfermedades auto-inmunes, de la foto-inmunosupresión, o del rechazo de injerto.

15

16. Derivado de ácido carbámico de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, aplicado sobre la piel y/o las mucosas, para el tratamiento cosmético de las pieles y/o de las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencia alérgica, envejecidas, que presentan un trastorno de la barrera cutánea, que presentan unos enrojecimientos cutáneos, que presentan un desequilibrio inmunológico no patológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65