



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 067**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07823535 .5**

96 Fecha de presentación : **02.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2049077**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54

Título: **Composición que comprende por lo menos un derivado C-glicósido y por lo menos un ácido hialurónico y su utilización cosmética.**

30

Prioridad: **03.07.2006 US 817683 P**
12.03.2007 US 894254 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2011

73

Titular/es: **L'Oréal**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72

Inventor/es: **Bissey, Laure;**
Laboureau, Julien;
Senee, Jérôme y
Saussay, Sophie

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 357 067 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

La presente invención se refiere al campo del cuidado de la piel y/o de sus anexos.

5 La invención tiene por objeto una composición cosmética y/o dermatológica tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados, y por lo menos un derivado C-glicósido.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel y/o de sus anexos, destinado a mejorar la función de barrera que comprende por lo menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel por lo menos una composición tal como se ha definido anteriormente.

10 En particular, la composición de la invención está destinada a mejorar la función de barrera de la piel. Encuentra así una utilización en la hidratación de la piel, en la mejora de la flexibilidad de la piel, en la mejora y/o en la disminución del micro-relieve de la piel, así como en la lucha contra las señales cutáneas del envejecimiento.

La piel humana está constituida por dos compartimentos a saber un compartimento profundo, la dermis y un compartimento superficial, la epidermis.

15 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Constituye asimismo su elemento nutritivo. Está constituida principalmente por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta a su vez principalmente por colágeno, por elastina y por una sustancia, denominada sustancia fundamental, componentes sintetizados por el fibroblasto. Asimismo se encuentran unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Asimismo, contiene asimismo unos vasos sanguíneos y unas fibras nerviosas.

La epidermis está en contacto con el entorno exterior.

20 La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans.

Las células que constituyen la epidermis están limitadas por un dominio lipídico intercelular.

25 Cada uno de estos tipos celulares contribuye, debido a sus funciones propias, al papel esencial desempeñado por la piel en el organismo. En particular, los queratinocitos sufren un proceso de maduración continuo y orientado que al encontrarse los queratinocitos en la capa basal de la epidermis, conduce a la formación de corneocitos, que son unas células muertas totalmente queratinizadas constituidas por queratinocitos en fase terminal de su diferenciación.

30 Durante la diferenciación, los fosfolípidos cuyo papel consiste en elaborar la estructura fluida de las membranas celulares de las capas vivas de la epidermis, son poco a poco sustituidos por una mezcla compuesta en su mayor parte por ácidos grasos, por colesterol y por esfingolípidos (ceramidas). Estos lípidos, que se organizan en fases cristal líquido lamelares específicas, forman el cemento intracelular del *stratum corneum* y son esenciales para los intercambios en agua y la función de barrera de la epidermis. Así, la estructura lamelar de los lípidos del dominio lipídico de la epidermis y los corneocitos participan en la función de barrera epidérmica.

35 La piel constituye así una barrera contra las agresiones exteriores, en particular químicas, mecánicas o infecciosas, y para ello, se producen a su nivel un cierto número de reacciones de defensa contra los factores medioambientales (clima, rayos ultravioletas, tabaco, etc.) y/o los xenobióticos, tales como por ejemplo los microorganismos.

Esta propiedad, denominada función de barrera, está asegurada principalmente por la capa más superficial de la epidermis, a saber la capa córnea, denominada *stratum corneum*.

40 Es manifiesto que la calidad y el equilibrio de la barrera cutánea y de las mucosas depende de mecanismos biológicos endógenos complejos que hacen intervenir numerosos factores de crecimiento, unas moléculas de adhesión, unas hormonas y unas enzimas del metabolismo lipídico.

45 Así, se puede producir una alteración de la barrera cutánea en presencia de agresiones externas de tipo agentes irritantes (detergentes, ácidos, bases, oxidantes, reductores, disolventes concentrados, gases o humos tóxicos), solicitaciones mecánicas (rozamientos, choques, abrasión, arrancado de la superficie, proyección de polvos, de partículas, afeitado o depilación), desequilibrios térmicos o climáticos (frío, sequía, radiaciones), xenobióticos (microorganismos indeseables, alérgenos) o de agresiones internas de tipo estrés psicológico.

Las personas más particularmente afectadas por esta alteración de la función de barrera por unas agresiones externas pueden ser las siguientes:

- 50
- las personas con piel denominada "frágil" o "delicada" y vulnerable que se desequilibra rápidamente durante variaciones de temperatura o de la humedad relativa de gran amplitud (caso de las pieles de bebe por ejemplo);
 - las personas con piel denominada "fragilizada", que agrupa en particular
 - las personas cuya película hidrolipídica protectora compuesta por sudor, por sebo y por factores de

hidratación natural se enrarece, tal como es el caso de las personas de más de 60 años de edad y en particular en el marco de la tercera edad (por lo menos 75 años);

- las personas cuya composición de la película hidrolipídica está modificada, tal como es el caso de las personas diabéticas, o dializadas, o que padecen ciertas enfermedades;

- 5
- las personas que poseen un umbral de reactividad disminuido debido a una hiperactividad neurógena; estas pieles presentarán por lo tanto estas sensaciones y estas señales clínicas mucho más rápida y frecuentemente que los demás tipos de pieles: son las personas de pieles sensibles.

Se podrá hablar asimismo de personas de piel "agredida" para las pieles afeitadas por ejemplo.

- 10
- Una alteración de la función de barrera cutánea puede traducirse en particular por un trastorno de la hidratación, por una pérdida de flexibilidad de la piel, por una alteración del brillo del cutis, por la aparición de una rugosidad sobre la piel y más generalmente por la aparición de señales cutáneas del envejecimiento.

Conviene entonces buscar aumentar la diferenciación epidérmica para reforzar la función de barrera de la piel.

En particular, se busca así mejorar y/o reforzar la función de barrera cutánea para:

- 15
- paliar los problemas de hidratación de la piel y/o de sus anexos, en particular de las mucosas, y particularmente tratar las pieles secas,
 - mejorar la flexibilidad de la piel,
 - mantener y/o mejorar el brillo del cutis,
 - prevenir y/o tratar la rugosidad o micro-relieve de la piel que se pueden manifestar mediante unas marcas de varicela o de acné,
- 20
- difuminar las señales cutáneas y/o las imperfecciones cutáneas relacionadas con el envejecimiento cutáneo entre las cuales se pueden citar la alteración de las propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel, la alteración de la cohesión de los tejidos, el adelgazamiento de la piel, la aparición de arrugas y/o de arrugas pequeñas, la aparición de un oscurecimiento y/o de un amarillamiento de la piel, y la aparición de manchas de vejez o de senescencia o lentigo.

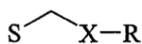
- 25
- Las señales cutáneas de envejecimiento pueden ser de origen actínico.

Los azúcares y derivados de azúcar son unos productos ya utilizados con diversos fines para la formulación de composiciones cosméticas destinadas tanto al cuidado de la piel como al cuidado y/o al lavado de las fibras queratínicas.

- 30
- Así, en el documento WO 99/24009, se proponen la D-xilosa y sus derivados con fines de preparación de productos cosméticos o farmacéuticos que prevén mejorar la funcionalidad de las células de la epidermis.

Entre los azúcares que se pueden utilizar en este campo, los derivados C-glicósidos parecen muy particularmente interesantes. Algunos derivados C-glicósidos han demostrado en particular unas propiedades biológicas interesantes, en particular para luchar contra el envejecimiento de la epidermis y/o contra la desecación de la piel. Dichos compuestos se describen en particular en el documento WO 02/051828.

- 35
- Estos compuestos actúan por medio de la estimulación de la síntesis de los glicosaminoglicanos que contienen un residuo D-glucosamina y/o N-acetil-D-glucosamina y están representados por la fórmula:



- 40
- en la que S representa un monosacárido o un polisacárido, R representa diferentes radicales lineales o cíclicos y el grupo X puede representar un grupo seleccionado de entre: -CO-, -CH(NR₁R₂)-, -CHR'-, -C(=CHR₃)-, pudiendo representar R₁, R₂, R' y R₃ diferentes radicales, incluyendo el radical hidroxilo para R₁, R₂ y R₃.

Sin embargo, estos derivados no habían sido utilizados hasta ahora con fines de mejora y/o de refuerzo de la función de barrera cutánea, y menos aún en asociación con el ácido hialurónico.

- 45
- El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano mayoritario situado a nivel de la piel. Así, los fibroblastos sintetizan mayoritariamente unos colágenos, unas glicoproteínas matriciales diferentes de los colágenos (fibronectina, laminina), unos proteoglicanos y elastina. Los queratinocitos sintetizan por su parte mayoritariamente unos glicosaminoglicanos sulfatados y ácido hialurónico. El ácido hialurónico se denomina asimismo hialuronano (HA).

- 50
- El ácido hialurónico está presente en estado libre a nivel de la epidermis y en la dermis, y es responsable de la turgencia de la piel. Este polisacárido puede retener en efecto un gran volumen de agua, que corresponde hasta 1.000 veces su peso. En este sentido, el ácido hialurónico desempeña un papel importante para aumentar las cantidades de agua unidas en el tejido, así como en las propiedades mecánicas de la piel y en la formación de las arrugas.

Los inventores han descubierto que ciertos derivados C-glicósidos asociados al ácido hialurónico o uno de sus derivados permitían mejorar y/o reforzar la función de barrera de la piel.

Los inventores han demostrado en particular que la asociación de acuerdo con la invención presenta un efecto sinérgico en la actividad de la transglutaminasa queratinocitaria (TGk). Esta asociación permite así una mejora de la homeostasis epidérmica.

La asociación de acuerdo con la invención presenta la propiedad de activar la TGk, factor esencial de la diferenciación terminal de los queratinocitos y de su corneificación.

La TGk es una enzima que pertenece a la familia de las transpeptidasas. Es una enzima calcio-dependiente que cataliza la formación de los puentes isopeptídicos $\epsilon(\gamma\text{-glutamil})\text{lisina}$ entre las proteínas epidérmicas y favorece por lo tanto la formación de las envolturas córneas.

La invención se refiere asimismo según un primero de sus aspectos, a una composición cosmética y/o dermatológica tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados, y por lo menos un derivado C-glicósido.

Se refiere asimismo según otro de sus aspectos a la utilización cosmética de una composición según la invención o bien de por lo menos un derivado C-glicósido y de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados en una composición tópica para mejorar y/o reforzar la función de barrera cutánea de la piel.

Se refiere asimismo según otro de sus aspectos a la utilización cosmética de una composición según la invención o bien de por lo menos un derivado C-glicósido y de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados, en una composición tópica, para mejorar y/o reforzar la protección de la piel frente a agresiones exteriores.

Se refiere además según todavía otro de sus aspectos, a la utilización cosmética de una composición según la invención o bien de por lo menos un derivado C-glicósido y de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados, en unas composiciones tópicas para mejorar la hidratación de la piel y/o de sus anexos, prevenir y/o tratar la rugosidad o el micro-relieve y/o mejorar el brillo del cutis y/o para mejorar la flexibilidad de la piel y/o de sus anexos y/o para difuminar las señales cutáneas del envejecimiento.

La invención se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a mejorar y/o reforzar la función de barrera y/o la hidratación y/o la resistencia a las agresiones exteriores de la piel y/o de sus anexos y/o para luchar contra las señales cutáneas del envejecimiento, caracterizado porque se aplica una cantidad eficaz de por lo menos un derivado C-glicósido de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados, o bien una composición según la invención sobre la piel y/o sus anexos.

Más particularmente, el procedimiento prevé difuminar las señales cutáneas del envejecimiento de origen actínico.

Está destinado en particular a las personas de piel madura, incluso muy madura.

Mediante la expresión "pieles maduras" según la invención, se entiende en particular personas que tienen por lo menos 40 años.

Mediante la expresión "pieles muy maduras" según la invención, se entiende en particular personas que tienen por lo menos 50 años, particularmente por lo menos 60 años, incluso 65 años.

Según otro modo de realización, dicha composición puede estar destinada a mejorar y/o reforzar la función de barrera de una piel seleccionada de entre una piel frágil, una piel fragilizada, una piel agredida y/o una piel sensible.

En el marco de la invención, la composición se puede utilizar para la aplicación sobre la piel sana, sometida o que puede estar sometida a agresiones exteriores tales como las descritas anteriormente. En otros casos particulares, la composición de la invención se puede aplicar sobre la piel cuando presenta unas señales clínicas de déficit de la barrera cutánea.

Así, la invención tiene por objeto la utilización de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados y de por lo menos un derivado C-glicósido, para la preparación de una composición tópica en particular dermatológica destinada a mejorar y/o reforzar la función de barrera de la piel.

Otro aspecto de la presente invención es por lo tanto la utilización de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados y de por lo menos un derivado C-glicósido, para la preparación de una composición tópica en particular dermatológica destinada a mejorar y/o reforzar la función de barrera de una piel lesionada, en particular de una piel que necesita una reparación y/o una regeneración tisular.

La invención tiene por último por objeto la asociación de por lo menos un ácido hialurónico o de por lo menos uno de sus derivados, y de por lo menos un derivado C-glicósido para su utilización para la mejora y/o el refuerzo de la función de barrera de una piel lesionada, en particular de una piel que necesita una reparación y/o una regeneración tisular.

La composición según la invención puede estar destinada en particular a mejorar la cicatrización o estimular la

reparación y/o la regeneración tisular.

La reparación tisular puede resultar necesaria en todos los casos en los que la piel presenta unas lesiones de cualquier origen, en particular debidas a los daños causados por los rayos UV o las agresiones exteriores de tipo contaminación o un estrés.

5 En el marco de la presente invención, mediante la expresión "propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel" se entienden las propiedades de extensibilidad, de tonicidad, de firmeza, de flexibilidad y/o de elasticidad de la piel. Una piel que manifiesta dicha alteración de sus propiedades viscoelástica o biomecánica puede ser calificada de piel blanda, piel flácida, piel menos firme, menos elástica o también piel hundida.

10 La alteración de la "cohesión de los tejidos" se manifiesta mediante la alteración de las propiedades biomecánicas de la piel, el adelgazamiento de la piel y la disminución del metabolismo celular de la piel.

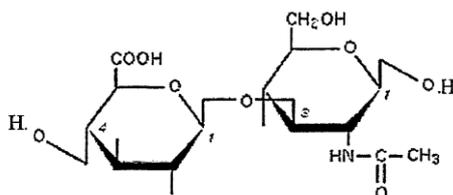
Mediante la expresión "piel y/o sus anexos" se entiende en particular la piel, las mucosas, los labios, el cuero cabelludo, las pestañas, las cejas y los cabellos.

Mediante la expresión "cantidad eficaz" se entiende unas cantidades respectivas de dos agentes activos que permiten la manifestación del efecto sinérgico buscado.

15 La asociación según la invención podrá ser formulada en una misma composición tópica o en dos composiciones tópicas diferentes, que pueden ser aplicadas sobre la piel y/o sus anexos o bien de manera simultánea, o bien de manera sucesiva o espaciada en el tiempo.

ÁCIDO HIALURÓNICO

20 En el marco de la presente invención, la expresión "ácido hialurónico o uno de sus derivados" abarca en particular el motivo de base del ácido hialurónico de fórmula:



Se trata de la fracción más pequeña del ácido hialurónico que comprende un dímero disacárido, a saber el ácido D-glucurónico y la N-acetilglucosamina.

25 La expresión "ácido hialurónico o uno de sus derivados" comprende asimismo en el marco de la presente invención el polímero lineal que comprende la unidad polimérica descrita anteriormente, según una cadena por unos enlaces glucosídicos alternados $\beta(1,4)$ y $\beta(1,3)$, que tiene un peso molecular (PM) que puede estar comprendido entre 380 y 13.000.000 daltons. Este peso molecular depende en su mayoría de la fuente de obtención del ácido hialurónico y/o de los procedimientos de preparación.

30 La expresión "ácido hialurónico o uno de sus derivados" comprende asimismo en el marco de la presente invención las sales del ácido hialurónico y en particular las sales alcalinas tal como la sal de sodio y la sal de potasio.

En el estado natural, el ácido hialurónico está presente en los geles peri-celulares, en la sustancia de base de los tejidos conjuntivos de los órganos vertebrados tales como la dermis y los tejidos epiteliales y en particular en la epidermis, en el líquido sinovial articular, en el humor vítreo, en el cordón umbilical humano y en la apófisis crista galli.

35 Así, la expresión "ácido hialurónico o uno de sus derivados" comprende el conjunto de las fracciones o sub-unidades del ácido hialurónico que presenta un peso molecular comprendido en particular en el intervalo de peso molecular mencionado anteriormente.

En el marco de la presente invención, se prefiere utilizar unas fracciones de ácido hialurónico que no presentan ninguna actividad inflamatoria.

40 A título de ilustración de las diferentes fracciones de ácido hialurónico, se puede hacer referencia al documento "Hyaluronan fragments: an information-rich system", R. Stern *et al.*, European Journal of Cell Biology 58 (2006) 699-715, que revisa las actividades biológicas clasificadas del ácido hialurónico en función de su peso molecular.

45 Según un modo de realización privilegiado de la invención, las fracciones de ácido hialurónico adaptadas a la aplicación prevista por la presente invención presentan un peso molecular comprendido entre 50.000 y 5.000.000, en particular entre 100.000 y 5.000.000, particularmente entre 400.000 y 5.000.000 Da. Se habla en este caso de ácido hialurónico de alto peso molecular.

Alternativamente, las fracciones de ácido hialurónico que pueden estar asimismo adaptadas a la aplicación

previsto por la presente invención presentan un peso molecular comprendido entre 50.000 y 400.000 Da. Se habla en este caso de ácido hialurónico de peso molecular intermedio.

Alternativamente también, las fracciones de ácido hialurónico que se pueden adaptar a la aplicación prevista por la presente invención presentan un peso molecular inferior a 50.000 Da. Se habla en este caso de ácido hialurónico de bajo peso molecular.

Por último, la expresión "ácido hialurónico o uno de sus derivados" comprende asimismo los ésteres del ácido hialurónico, en particular aquellos en los que la totalidad o parte de los grupos carboxílicos de las funciones ácido son esterificados con unos alcoholes o unos alquilos oxietilenados, que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono, en particular con un índice de sustitución a nivel del ácido D-glucurónico del ácido hialurónico comprendido entre 0,5 y 50%.

Se pueden citar asimismo los ésteres metílico, etílico, n-propílico, n-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico. Dichos ésteres han sido descritos en particular en D. Campoccia *et al.* «Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification», *Biomaterials* 19 (1998) 2101-2127.

Los pesos moleculares indicados anteriormente son asimismo válidos para los ésteres del ácido hialurónico.

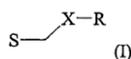
El ácido hialurónico puede ser suministrado en particular por la compañía HYACTIVE con el nombre comercial CPN (PM: 10 a 150 kDa), por la compañía SOLIANCE con el nombre comercial CRISTALHYAL (PM: $1,1 \cdot 10^6$), por la compañía BIOLAND con el nombre de NUTRA HA (PM: 820.000 Da), por la compañía BIOLAND con el nombre de NUTRA AF (PM: 69.000 Da), por la compañía BIOLAND con el nombre de OLIGO HA (PM: 6.100 Da) o también por la compañía VAM FARMACOSMETICA con el nombre de D FACTOR (PM: 380 Da).

En un modo de realización, el ácido hialurónico está presente en forma de esferas. En particular, dichas esferas son comercializadas por la compañía BASF con el nombre de SPHERE d'ACIDE HYALURONIQUE. Se trata de una mezcla de ácido hialurónico de diferentes pesos moleculares, a saber de PM $1,5 \cdot 10^6$, 400.000 y 600.000 Da.

El ácido hialurónico o uno de sus derivados está presente en la composición según la presente invención en un contenido comprendido entre 0,001 y 20%, preferentemente entre 0,01 y 10% y más particularmente entre 0,01 y 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

DERIVADOS C-GLICÓSIDOS

Un derivado C-glicósido que conviene para la invención puede ser un compuesto de fórmula general (I) siguiente:



en la que:

- X representa un grupo -CH(OH)-,
- S representa la D-xilosa,
- el enlace S-CH₂-X representa un enlace de naturaleza C-anomérica, que puede ser α o β .

Las sales aceptables para la utilización no terapéutica de los compuestos descritos en la presente invención comprenden unas sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos tales como los formados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. A título de ejemplo, se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodohídrico, el ácido fosfórico, y el ácido bórico. Se pueden citar asimismo las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o varios grupos ácido carboxílico, sulfónico, o fosfónico. Puede tratarse de ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o también de ácidos aromáticos. Estos ácidos pueden comprender además uno o varios heteroátomos seleccionados de entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se pueden citar asimismo el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido tereftálico, el ácido cítrico y el ácido tártrico.

Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende un grupo ácido, la neutralización del o de los grupos ácidos se puede efectuar mediante una base mineral, tal como LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, NH₄OH, Mg(OH)₂ o Zn(OH)₂; o mediante una base orgánica tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo la trietilamina o la butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o varios átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y puede por lo tanto comprender por ejemplo una o varias funciones alcohol; se pueden citar en particular el amino-2-metil-2-propanol, la trietanolamina, el dimetilamino-2-propanol, el 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Se puede citar asimismo la lisina o la 2-(dimetilamino)propilamina.

Los solvatos aceptables para los compuestos descritos en la presente invención comprenden unos solvatos convencionales tales como los formados durante la última etapa de preparación de dichos compuestos debido a la presencia de disolventes. A título de ejemplo, se pueden citar los solvatos debidos a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados tales como el etanol o el isopropanol.

Los derivados C-glicósidos de fórmula (I), utilizados según la invención, son:

1. C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano;
2. C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano

5 Según un modo de realización particular, el derivado C-glicósido puede ser el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano en forma de una disolución al 30% en peso de materia activa en una mezcla agua/proplenglicol (60/40% en peso) tal como el producto fabricado por CHIMEX con la denominación comercial "MEXORYL SBB®".

Evidentemente, según la invención, un derivado C-glicósido que responde a la fórmula (I) puede ser utilizado solo o en mezcla con otros derivados C-glicósidos y en cualquier proporción.

10 Un derivado C-glicósido que conviene para la invención se puede obtener en particular mediante el procedimiento de síntesis descrito en el documento WO 02/051828.

La cantidad de derivado C-glicósido a utilizar en una composición según la invención depende del efecto cosmético o terapéutico deseado, y puede por lo tanto variar en un amplio intervalo.

El experto en la materia puede fácilmente, en base a sus conocimientos generales, determinar las cantidades apropiadas.

15 Una composición según la invención puede comprender un derivado C-glicósido a razón de aproximadamente 0,0001% hasta aproximadamente 25% en peso de materia activa con respecto al peso total de la composición, y en particular de aproximadamente 0,001% hasta aproximadamente 10% en peso de materia activa, y más particularmente de aproximadamente 0,05% hasta aproximadamente 5% en peso de materia activa de derivado C-glicósido con respecto al peso total de la composición.

20 En el marco de la presente invención, la relación ponderal entre el ácido hialurónico o uno de sus derivados y el derivado C-glicósido, en la composición, puede estar comprendida entre 0,001 y 1.000, en particular entre 1 y 10, y muy particularmente entre 2 y 4.

Galénico

25 La asociación de por lo menos un derivado C-glicósido y de por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados según la invención se formula de manera preferida para una administración por vía tópica, es decir que contiene un medio cosmético o dermatológicamente aceptable, es decir un medio compatible con la piel, las uñas, las mucosas, los tejidos, el cuero cabelludo y/o los cabellos.

30 Resulta evidente asimismo que la cantidad eficaz de los agentes activos corresponde a la cantidad necesaria para obtener el resultado deseado, y que la formulación de las composiciones según la invención depende del uso al que están destinadas estas composiciones.

En particular, se pueden distinguir dos grandes categorías de composiciones tópicas según la invención, en función de las condiciones en las que se aplicarán sobre la piel.

35 La primera categoría corresponde a las composiciones cosméticas, es decir destinadas a ser aplicadas sobre una piel sana con el fin de mejorar su estética y en particular su comodidad. Una piel sana se define por la ausencia de patologías tales como unas infecciones, una inflamación, un eritema, o heridas tales como quemaduras o cortes. Sin embargo, en esta definición, una piel sana no significa una piel en perfecto estado.

En particular, una piel sana puede presentar unas señales de sequedad que pueden ser de origen exógeno (la piel se vuelve seca, por ejemplo durante una exposición a un aire seco y muy frío), o de origen psicológico endógeno (por ejemplo en el momento de la caída hormonal debido a la menopausia).

40 La composición cosmética se formula así para ser aplicada sobre la piel y/o sus anexos y comprende por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados y por lo menos un derivado C-glicósido, permitiendo dicha composición mejorar la función de barrera.

45 Según la invención, la asociación del derivado C-glicósido y del ácido hialurónico o de uno de sus derivados puede ser utilizada asimismo para la preparación de una composición terapéutica más precisamente dermatológica, destinada a mejorar el estado de una piel lesionada, de tipo piel que necesita una reparación y/o una regeneración tisular a nivel de la dermis, de la epidermis y de la unión dermo-epidérmica.

La lesión considerada puede ser de cualquier origen, por ejemplo infeccioso, alérgico, nervioso o traumático. Una composición terapéutica se puede aplicar directamente sobre el sitio lesionado o en su proximidad.

50 Así, la invención se refiere asimismo a la utilización de la asociación de por lo menos un derivado C-glicósido y de por lo menos un ácido hialurónico o de por lo menos uno de sus derivados para la preparación de una composición tópica formulada para una utilización terapéutica, por ejemplo sobre una piel lesionada tal como una piel que necesita una reparación tisular a nivel de la dermis, de la epidermis y de la unión dermo-epidérmica.

La composición se formulará entonces con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un modo preferido de realización de la invención, la composición tiene un pH próximo al de la piel, comprendido entre 4 y 7.

Cuando se aplica por vía tópica, la composición según la invención se puede aplicar sobre la cara, el cuello, el cuero cabelludo, las mucosas y las uñas o cualquier otra zona cutánea del cuerpo incluyendo las manos y los pies.

5 Mediante la expresión "medio fisiológicamente aceptable" se entiende designar un medio compatible con la piel y/o sus anexos o las materias y/o fibras queratínicas de los seres humanos, tales como, por ejemplo, de manera no limitativa, la piel, las mucosas, las uñas, el cuero cabelludo y/o los cabellos.

10 Este medio fisiológicamente aceptable comprende agua, eventualmente en mezcla o no con uno o varios disolventes orgánicos tales como unos alcoholes en C₁-C₈, en particular el etanol, el isopropanol, el terc-butanol, el n-butanol, unos polioles tal como la glicerina, el propilenglicol, el butilenglicol y unos éteres de poliol.

15 Se presentan en particular en forma de disoluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas, de dispersiones de tipo loción o suero, de geles anhidros u oleosos, de emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida de tipo leche, obtenidas mediante la dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o inversamente (W/O), de emulsiones múltiples (triple: W/O/W o O/W/O), de suspensiones o de emulsiones de consistencia blanda, semi-sólida o sólida de tipo crema, gel, en particular acuoso, de microemulsiones, de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con la ayuda de nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o de vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas), de nanoemulsiones, o de películas delgadas, o también de microcápsulas, de micro-partículas. Se puede utilizar asimismo una composición según la invención en forma de un bifase agua y aceite.

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

Estas composiciones se preparan según los procedimientos habituales.

25 Además, las composiciones utilizadas según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, o de una espuma. Se pueden aplicar eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Pueden presentarse asimismo en forma sólida y por ejemplo en forma de barra.

Según un modo particular de la invención, la composición se presenta en forma de un gel transparente. En particular, este gel transparente se caracteriza porque se obtiene asociando los agentes activos con un homopolímero de un monómero de grupo sulfónico. Más particularmente, dicho gel contiene de 0 a 1% de aceite.

30 Los polímeros que comprenden por lo menos un monómero de grupo sulfónico, utilizados en este tipo de gel transparente, son ventajosamente hidrosolubles o hidrodispersables o hinchables en agua. Los polímeros utilizados para este tipo de gel transparente son unos homopolímeros susceptibles de ser obtenidos a partir de por lo menos un monómero de insaturación etilénica y de grupo sulfónico, que puede estar en forma libre o parcial o totalmente neutralizada.

35 De manera preferida, los polímeros utilizados para este tipo de gel transparente pueden ser neutralizados parcial o totalmente por una base mineral (sosa, potasa, amoníaco) o una base orgánica tal como la mono, di o trietanolamina, un aminometilpropanodiol, la N-metil-glucamina, los ácidos aminados básicos tales como la arginina y la lisina, y las mezclas de estos compuestos. Están generalmente neutralizados. Se entiende en la presente invención por el término "neutralizado", unos polímeros total o prácticamente totalmente neutralizados, es decir neutralizados por lo menos al 90%.

Estos polímeros tienen generalmente un peso molecular medio en número comprendido entre 1.000 y 20.000.000 g/mol, preferentemente entre 20.000 y 5.000.000 y más preferentemente todavía entre 100.000 y 1.500.000 g/mol.

Estos polímeros según la invención pueden ser reticulados o no reticulados.

45 Los monómeros de grupo sulfónico del polímero utilizados en estos geles transparentes se seleccionan en particular de entre el ácido vinilsulfónico, el ácido estirenosulfónico, los ácidos (met)acrilamido-alquil(C₁-C₂₂)-sulfónicos, los ácidos N-alquil(C₁-C₂₂)-(met)acrilamido-alquil(C₁-C₂₂)-sulfónicos tal como el ácido undecil-acrilamido-metansulfónico, así como sus formas parcial o totalmente neutralizadas, y sus mezclas.

50 Según un modo preferido de realización de la invención, los monómeros de grupo sulfónico se seleccionan de entre los ácidos (met)acrilamido-alquil (C₁-C₂₂)-sulfónicos tales como por ejemplo el ácido acrilamido-metanosulfónico, el ácido acrilamido-etanosulfónico, el ácido acrilamido-propanosulfónico, el ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico el ácido 2-metacrilamido-2-metilpropanosulfónico, el ácido 2-acrilamido-n-butanosulfónico, el ácido 2-acrilamido-2,4,4-trimetilpentanosulfónico, el ácido 2-metacrilamido-dodecil-sulfónico, el ácido 2-acrilamido-2,6-dimetil-3-heptanosulfónico, así como sus formas parcial o totalmente neutralizadas, y sus mezclas.

55 Más particularmente se utiliza el ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico (AMPS) así como sus formas parcial o totalmente neutralizadas.

A título de otros polímeros adaptados para este tipo de gel, se puede citar en particular el homopolímero reticulado y neutralizado de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, comercializado por la compañía Clariant con la denominación comercial «Hostacerin® AMPS» (nombre CTFA: ammonium polyacryldimethyltauramide, nombre INCI: Ammonium polyacryloyle diméthyl taurate.

5 El homopolímero de monómero de grupo sulfónico puede estar presente en un gel transparente en un contenido de materia activa comprendido entre 0,05 y 5% en peso, preferentemente comprendido entre 0,1 y 5% en peso, y preferentemente comprendido entre 0,05 y 2%, por ejemplo entre 0,1 y 4%, en particular de 0,25% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 Cuando la composición utilizada según la invención, sea cual sea su naturaleza, comprende una fase oleosa, ésta contiene preferentemente por lo menos un aceite. Puede contener además otros cuerpos grasos.

Como aceites que se pueden utilizar en la composición de la invención, se pueden citar por ejemplo:

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;
- los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden de 4 a 10 átomos de carbono tales como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico o también por ejemplo los aceites de girasol, de maíz, de soja, de calabaza, de pepitas de uva, de sésamo, de avellana, de albaricoque, de macadamia, de arara, de girasol, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de los ácidos carpílico/cáprico tales como los comercializados por la compañía Stearineries Dubois o los comercializados con las denominaciones Miglyol 810, 812 y 818 por la compañía Dynamit Nobel, el aceite de jojoba, el aceite de manteca de karité;
- 15 - los ésteres y los éteres de síntesis, en particular de ácidos grasos, tales como los aceites de fórmulas R^1COOR^2 y R^1OR^2 en las que R^1 representa el resto de un ácido graso que comprende de 8 a 29 átomos de carbono, y R^2 representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono como, por ejemplo, el aceite de purcelina, el isononanoato de isononilo, el miristato de isopropilo, el palmitato de etil-2-hexilo, el estearato de octil-2-dodecilo, el erucato de octil-2-dodecilo, el isoestearato de isoestearilo; los ésteres hidroxilados tales como el isoestearil-lactato, el octilhidroxiestearato, el hidroxiestearato de octildodecilo, el diisoestearil-malato, el citrato de triisocetilo, los heptanoatos, octanoatos, decanatos de alcoholes grasos; los ésteres de poliol, tales como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentilglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritritol tal como el tetraisoestearato de pentaeritritilo;
- 20 - los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el poliisobuteno hidrogenado tal como el aceite de parlean;
- los alcoholes grasos que tienen de 8 a 26 átomos de carbono, tal como el alcohol cetílico, el alcohol estearílico y sus mezclas (alcohol cetilestearílico), el octildodecanol, el 2-butiloctanol, el 2-hexildecanol, el 2-undecilpentadecanol, el alcohol oleico o el alcohol linoleico;
- 25 - los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados tales como los descritos en el documento JP-A-2-295912;
- los aceites de silicona tales como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no de cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, en particular los ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como el ciclohexasiloxano; los polidimetilsiloxanos que comprenden unos grupos alquilo, alcoxi o fenilo, colgante o en final de cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas tales como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifenil-trisiloxanos, los 2-feniletiltrimetil-siloxisilicatos, y los polimetilfenilsiloxanos; y
- 30 - sus mezclas.

Mediante la expresión "aceite hidrocarbonado" en la lista de los aceites citados anteriormente, se entiende cualquier aceite que comprende mayoritariamente unos átomos de carbono y de hidrógeno, y eventualmente unos grupos éster, éter, fluorado, ácido carboxílico y/o alcohol.

50 Los demás cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, los ácidos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono, tales como el ácido esteárico, el ácido láurico, el ácido palmítico y el ácido oleico; las ceras tales como la lanolina, la cera de abejas, la cera de Carnauba o de Candellila, las ceras de parafina, de lignita o las ceras microcristalinas, la cerasina o la ozoquerita, las ceras sintéticas tales como las ceras de polietileno, las ceras de Fisher-Tropsh; las resinas de silicona tales como la trifluorometil-alquil (C1-4)-dimeticona y la trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona tales como los productos comercializados con la denominación "KSG" por la compañía Shin-Etsu, con las denominaciones "Trefil", "BY29" o "EPSX" por la compañía Dow Corning o con la denominación "Gransil" por la compañía Grant Industries.

Estos cuerpos grasos se pueden seleccionar de manera variada por el experto en la materia con el fin de

preparar una composición que tiene las propiedades deseadas, por ejemplo de consistencia o de textura.

Según un modo particular de realización de la invención, la composición según la invención es una emulsión agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W). La proporción de la fase oleosa de la emulsión puede estar comprendida entre 5 y 80% en peso, preferentemente entre 5 y 50% en peso con respecto al peso total de la composición.

5 Las emulsiones contienen generalmente por lo menos un emulsionante seleccionado de entre los emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, utilizados solos o en mezcla, y eventualmente un coemulsionante. Los emulsionantes se seleccionan de manera apropiada según la emulsión a obtener (W/O o O/W). El emulsionante y el coemulsionante están generalmente presentes en la composición en una proporción comprendida entre 0,3 a 30% en peso, preferentemente entre 0,5 y 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

10 Para las emulsiones W/O, se pueden citar por ejemplo como emulsionantes las dimeticonas copolíoles tales como la mezcla de ciclometicona y de dimeticona copolíol, comercializada con la denominación "DC 5225 C" por la compañía Dow Corning, y los alquildimeticona copolíoles tales como el laurildimeticona copolíol comercializado con la denominación "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la compañía Dow Corning, y el cetil-dimeticona copolíol comercializado con la denominación Abil EM 90^R por la compañía Goldschmidt.

15 Se puede asimismo utilizar como tensoactivo de emulsiones W/O un organopolisiloxano sólido elastómero reticulado que tiene por lo menos un grupo oxialquilenado, tales como los obtenidos según el modo de realización de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento US-A-5.412.004 y de los ejemplos del documento US-A-5.811.487, en particular el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A-5.412.004, y tal como el comercializado con la referencia KSG21 por la compañía Shin Etsu. Se pueden utilizar asimismo otros tipos de KSG comercializados por la
20 compañía Shin Etsu, tal como el KSG-16.

Para las emulsiones O/W, se pueden citar, por ejemplo, como emulsionantes, los emulsionantes no iónicos, tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicerol oxialquilenados (más particularmente polioxietilenados); los ésteres de ácidos grasos y de sorbitano oxialquilenados; los ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); los éteres de alcoholes grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); los ésteres de
25 azúcares tales como el estearato de sacarosa; y sus mezclas tales como la mezcla de estearato de glicerilo y de estearato de PEG-40.

De manera conocida, la composición cosmética o dermatológica de la invención puede contener asimismo unos adyuvantes habituales en el campo cosmético o dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros UV, los bactericidas, los absorbentes de olor, las
30 materias colorantes, los extractos vegetales, las sales, los antioxidantes, los agentes básicos, los ácidos, los tensoactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos.

Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas habitualmente en el campo considerado, y por ejemplo de 0,01 a 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas.

35 Como cargas que se pueden utilizar en la composición de la invención, se pueden citar por ejemplo, además de los pigmentos, el polvo de sílice, una sílice amorfa coloidal; el talco; las partículas de poliamida y en particular las comercializadas con la denominación de ORGASOL por la compañía ATOCHEM; los polvos de polietileno; las micro-esferas a base de copolímeros acrílicos, tales como las de copolímero dimetacrilato de etilenglicol/metacrilato de laurilo comercializadas por la compañía Dow Corning con la denominación de POLYTRAP; los polvos expandidos tales como
40 las micro-esferas huecas y en particular las micro-esferas comercializadas con la denominación de EXPANCEL por la compañía Kemanord Plast o con la denominación de MICROPEARL F 80 ED por la compañía Matsumoto; las microbolas de resina de silicona tales como las comercializadas con la denominación de TOSPEARL por la compañía Toshiba Silicone; y sus mezclas. Estas cargas pueden estar presentes en unas cantidades comprendidas entre 0 y 20% en peso y preferentemente entre 1 y 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

45 Como gelificantes hidrófilos o lipófilos, se pueden citar en particular los carbopol, los luvigel, la hostacerina AMPS, el Simulgel, los gelificantes arilamidas de tipo Sepigel tal como el Sepigel 305[®] de Seppic, las gomas de xantana, de guar, de celulosa, los alginatos, y sus mezclas. Se pueden citar asimismo las hectoritas.

50 Como agentes antioxidantes, se pueden citar en particular los polifenoles, el ácido tánico, las epigallocatequinas y los extractos naturales que los contienen, los antocianos, los extractos de romero, los extractos de hojas de olivo, el té verde, el resveratrol y sus derivados, el Pycnogenol, la ergotina, la N-acetilcisteína, la biotina, los quelatantes, la idebenona, unos extractos vegetales tales como el Pronalen Bioprotect TM de la compañía Provital, los antirradicales tales como la vitamina E, la co-enzima Q10, los bioflavonoides, los SOD, el fitantriol, los lignanos, la melatonina, los pidolatos, y el glutatión.

55 Según un modo preferido de realización de la invención, la composición utilizada según la invención contiene por lo menos un filtro UV (o filtro solar) que puede ser un filtro químico o un filtro físico o una mezcla de dichos filtros.

A título ilustrativo y de manera no limitativa, se pueden citar las familias siguientes (los nombres corresponden a la nomenclatura CTFA de los filtros):

los antranilatos, en particular el antranilato de metilo; las benzofenonas, en particular la benzofenona-1, la

5 benzofenona-3, la benzofenona-5, la benzofenona-6, la benzofenona-8, la benzofenona-9, la benzofenona-12, y preferentemente la benzofenona-2 (Oxibenzona), ou la benzofenona-4 (Uvinul MS40 disponible en B.A.S.F.); los bencilidenos-alcanfor, en particular el 3-bencilideno-alcanfor, el ácido bencilidenalcanforsulfónico, el benzalconiometosulfato de alcanfor, el poli(acrilamido)metilbencilideno de alcanfor, el ácido tereftalilideno di-
 10 alcanfor sulfónico, y preferentemente el 4-metilbencilideno de alcanfor (Eusolex 6300 disponible en Merck); los bencimidazoles, en particular el bencimidazilato (Neo Heliopan AP disponible en Haarmann y Reimer), o el ácido fenilbencimidazol sulfónico (Eusolex 232 disponible en Merck); los benzotriazoles, en particular el drometrizol-trisiloxano, o el bis-benzotriazoliltetrametilbutilfenol de metileno (Tinosorb M disponible en Ciba); los cinamatos, en particular el cinoxato, el DEA metoxicinamato, el metilcinamato de diisopropilo, el gliceril-
 15 etilhexanoato de dimetoxicinamato, el metoxicinamato de isopropilo, el cinamato de isoamilo, y preferentemente el etocrileno (Uvinul N35 disponible en B.A.S.F.), el octilmetoxicinamato (Parsol MCX disponible en Hoffmann La Roche), o el octocrileno (Uvinul 539 disponible en B.A.S.F.); los dibenzoilmetanos, en particular el metoxidibenzoilmetano de butilo (Parsol 1789); las imidazolininas, en particular la etilhexil dimetoxibencilideno dioximidazolina; los PABA, en particular el etil dihidroxipropilo PABA, el etilhexildimetilo PABA, el glicerilo PABA, el PABA, el PEG-25 PABA, y preferentemente la dietilhexilbutamido-triazona (Uvasorb HEB disponible en 3V Sigma), la etilhexiltriazona (Uvinul T150 disponible en B.A.S.F.), o el etilo PABA (benzocaína); los salicilatos, en particular el salicilato de dipropilenglicol, el salicilato de etilhexilo, el homosalato, o el TEA salicilato; las triazinas, en particular la anisotriazina (Tinosorb S disponible en Ciba); el drometrizol trisiloxano, el óxido de zinc, el dióxido de titanio, el óxido de zinc, de hierro, de zirconio, de cerio revestidos o no.

20 La cantidad de filtros depende de la utilización final deseada. Puede estar comprendida por ejemplo entre 1 y 20% en peso y mejor entre 2 y 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

25 Las composiciones según la invención se podrán aplicar directamente sobre la piel o, de manera alternativa, sobre unos soportes cosméticos o dermatológicos de tipo oclusivo o no oclusivo, destinados a ser aplicados de manera localizada sobre la piel.

30 El soporte puede ser un soporte "oclusivo". A título de ejemplo, el soporte está constituido por un material termoplástico, seleccionado de entre los polietilenos de alta y de baja densidad, los polipropilenos, los policloruros de vinilo, los copolímeros de etileno y de acetato de vinilo, los poliésteres y los poliuretanos, o por un complejo de dichos materiales. Estos materiales pueden asimismo estar presentes en forma estratificada con por lo menos una hoja de metal tal como una hoja de aluminio.

35 La capa de soporte puede ser de cualquier espesor apropiado que procurará las funciones de soporte y de protección deseadas. Preferentemente, el espesor de la capa de soporte está comprendido entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 1,5 mm. Ventajosamente, la capa de soporte es suficientemente flexible de manera que pueda encajar perfectamente en el perfil de la piel, y no provoque en el usuario una sensación de incomodidad.

40 Sin embargo y preferentemente, el soporte es "no oclusivo". En esta última hipótesis, se utiliza ventajosamente un soporte constituido por un papel, por un material termoplástico poroso o perforado, por un tejido, por un no tejido, o por un no tejido perforado.

45 Según otro modo de realización de la invención, dichas composiciones según la invención se pueden asociar a unas composiciones administradas por vía oral, que contienen unos agentes activos cosméticos adicionales con efecto beneficioso sobre el aspecto de la piel, tales como, por ejemplo, unos agentes activos adicionales destinados a luchar contra las señales del envejecimiento cutáneo o unos agentes activos adicionales destinados a luchar contra la piel grasa.

Agentes activos adicionales

50 La composición según la invención puede contener además otros agentes activos, y en particular por lo menos un compuesto seleccionado de entre: los agentes hidratantes; los agentes despigmentantes; los agentes anti-edad/antiarrugas (los agentes antiglicación; los inhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o de los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes miorelajantes); los agentes que tienen un efecto reestructurante de la función de barrera cutánea; los agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea; los agentes que favorecen la microcirculación cutánea; los agentes que estimulan el metabolismo energético celular de las células; los agentes tensores; los agentes antioxidantes; los agentes anti-contaminación y/o antirradicalario, los agentes descamantes, los filtros solares, y sus mezclas.

Mediante la expresión "agente hidratante" se entiende:

- 55
- o bien un compuesto que actúa sobre la función de barrera, con vistas a mantener la hidratación del *stratum corneum*, o un compuesto oclusivo. Se pueden citar las ceramidas, los compuestos de base esfingoide, las lecitinas, los glicoesfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles (estigmasterol, β-sitosterol, campesterol), los ácidos grasos esenciales, el 1-2-diacilglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos tales como el ácido ursólico, la vaselina y la lanonina;
 - o bien un compuesto que aumenta directamente el contenido en agua del *stratum corneum*, tal como la

trealosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, el pidolato de sodio, la serina, el xilitol, el lactato de sodio, el poliácido de glicerol, la ectoína y sus derivados, el quitosano, los oligo y polisacáridos, los carbonatos cíclicos, el ácido N-lauril-pirrolidona carboxílico, y la N- α -benzoil-L-arginina;

- 5 - o bien un compuesto que activa las glándulas sebáceas tal como la DHEA, sus derivados 7-oxidados y/o 17-alquilados, las sapogeninas y la vitamina D y sus derivados.

10 Los "agentes despigmentantes" susceptibles de ser incorporados en la composición según la presente invención comprenden por ejemplo los compuestos siguientes: el ácido kójico; el ácido elágico; la arbutina y sus derivados tales como los descritos en las solicitudes EP-895 779 y EP-524 109; la hidroquinona; los derivados de aminofenol tales como los descritos en las solicitudes WO 99/10318 y WO 99/32077, y en particular el N-colesteriloxycarbonil-para-amino-fenol y el N-etilexycarbonil-para-amino-fenol; los derivados de iminofenol, en particular los descritos en la solicitud WO 99/22707; el ácido L-2-oxotiazolidin-4-carboxílico o procisteína, así como sus sales y ésteres; el ácido ascórbico y sus derivados, en particular el glicósido de ascorbilo; y los extractos de plantas, en particular de regaliz, de morera y de escutelaría, sin que este listado sea limitativo.

15 Mediante la expresión "agente antiglicación" se entiende un compuesto que previene y/o que disminuye la glicación de las proteínas de la piel, en particular de las proteínas de la dermis tales como el colágeno.

Unos ejemplos de agentes antiglicación son los extractos vegetales de la familia de las Ericaceae, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*); la ergotioneína y sus derivados; y los hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3', 5,5'-tetrahidroxiestilbeno.

20 Unos ejemplos de "inhibidores de NO-sintasa" que convienen para una utilización en la presente invención comprenden en particular un extracto de vegetal de la especie *Vitis vinifera* que se comercializa en particular por la compañía Euromed con la denominación "Leucocyanidines de raisins extra", o también por la compañía Indena con la denominación Leucoselect[®], o por último por la compañía Hansen con la denominación "Extrait de marc de Raisin"; un extracto de vegetal de la especie *Olea europaea* que se obtiene preferentemente a partir de hojas de olivo y que se comercializa en particular por la compañía VINYALS en forma de extracto seco, o por la compañía Biologia & Technologia con la denominación comercial Eurol BT; y un extracto de un vegetal de la especie *Ginkgo biloba* que es preferentemente un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por la compañía Beaufour con el nombre comercial *Ginkgo biloba* extrait standard.

30 Entre los "agentes que estimulan las macromoléculas de la dermis o que impiden su degradación" se pueden citar los que actúan:

35 - o bien en la síntesis del colágeno, tales como los extractos de *Centella asiatica*; los asiaticósidos y sus derivados; el ácido ascórbico o la vitamina C y sus derivados; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o el palitoiloligopéptido comercializado por la compañía SEDERMA; los péptidos de extractos vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la compañía COLETICA con la denominación comercial Phytokine[®]; y las hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos,

- o bien en la síntesis de elastina, tales como el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* comercializado por la compañía LSN con la denominación comercial Cytovitin[®]; y el extracto de alga *Macrocystis pyrifera* comercializado por la compañía SECMA con la denominación comercial Kelpadelié[®];

40 - o bien en la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la compañía BROOKS con la denominación comercial Biomin yogourth[®]; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la compañía ALBAN MÜLLER con la denominación comercial HSP3[®]; y el extracto de *Sacharomyces cerevisiae* disponible en particular en la compañía SILAB con la denominación comercial Firmalift[®] o en la compañía LSN con la denominación comercial Cytovitin[®];

45 - o bien en la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton *Salina* comercializado por la compañía SEPORGA con la denominación comercial GP4G[®]; el extracto de levadura disponible en particular en la compañía ALBAN MÜLLER con la denominación comercial Drieline[®]; y el palmitoil pentapéptido comercializado por la compañía SEDERMA con la denominación comercial Matrixil[®];

50 - o bien en la inhibición de las metaloproteinasas (MMP) tales como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por la compañía COLECTICA con la denominación comercial Collalift[®]; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que las contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por la compañía ICHIMARU PHARCOS con la denominación comercial Flavostérone SB[®]), de trébol rojo, de lino, de kakkon o de salvia;

55 - o bien en la inhibición de las serinaproteasas tales como la elastasa leucocitaria o la catepsina G. Se pueden citar: el extracto peptídico de semillas de leguminosa (*Pisum sativum*) comercializado por la compañía LSN con la denominación comercial Parelasyt[®]; los heparinoides; y los pseudodipéptidos tal como el ácido {2-

[acetil-(3-trifluorometilfenil)-amino]-3-metil-butirilamino)acético.

Entre los "agentes activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas" tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en particular el extracto de lupino comercializado por la compañía SILAB con la denominación comercial Structurine®; el extracto de yema de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía GATTEFOSSE con la denominación comercial Gatuline®; y el extracto de zooplancton *Salina* comercializado por la compañía SEPORGA con la denominación comercial GP4G®.

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

Los "agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos" que se pueden utilizar en la composición según la invención comprenden en particular los retinoides tales como el retinol y sus ésteres, incluyendo el palmitato de retinilo; el floroglucinol; los extractos de tortas de nuez comercializados por la compañía GATTEFOSSE; y los extractos de *Solanum tuberosum* comercializados por la compañía SEDERMA.

Los "agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos" comprenden por ejemplo los minerales tales como el calcio; el extracto de lupino comercializado por la compañía SILAB con la denominación comercial Photopréventine®; el beta-sitosteril-sulfato de sodio comercializado por la compañía SEPORGA con la denominación comercial Phytocohésine®; y el extracto de maíz comercializado por la compañía SOLABIA con la denominación comercial Phytovityl®; y los lignanos tales como el secoisolaricresinol.

La composición según la invención puede comprender unos "agentes dermo-relajantes" entre los cuales se pueden citar en particular la alverina y sus sales, en particular el citrato de alverina, las sapogeninas tales como la diosgenina y los extractos naturales que las contienen (tales como los extractos de Wild Yam), ciertas aminos secundarias y terciarias carboniladas, unas sales orgánicas o inorgánicas de metales, en particular el gluconato de manganeso, la adenosina, así como el hexapéptido argirelino R comercializado por la compañía LIPOTEC. Se pueden citar asimismo ciertas composiciones perfumadoras con efecto dermo-relajante.

Como "agente que tiene un efecto reestructurante de la barrera cutánea" se pueden citar un extracto de *Thermus thermophilus* tal como el Vénucéane® de Sederma, un extracto de rizoma de ignamo salvaje (*Dioscorea villosa*) tal como el Actigen Y® de Active Organics, unos extractos de plancton tal como el omega plancton® de Secma, unos extractos de levadura tal como el Relipidum® de Colectica, un extracto de castaña tal como la Recoverine® de Silab, un extracto de yema de cedro tal como el Gatuline Zen® de Gattefossé, la Phytosphingosine SLC de Degussa, el Aquaxyl® de Seppic, el Lipidescence® de Colectica.

Se pueden citar asimismo en particular las ceramidas y sus derivados, los compuestos a base de esfingoides, los glicoesfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles, los ácidos grasos esenciales, el diacilglicerol, la 4-cromanona y sus derivados de cromona, la vaselina, la lanolina, las mantecas de karité, la manteca de cacao, la lanolina, etc.

Como agentes adicionales preferidos que favorecen la función de barrera cutánea, se citará un extracto de *Thermus thermophilus*, un extracto de rizoma de ignamo salvaje (*dioscorea villosa*), un extracto de levadura, un extracto de castaña, un extracto de yema de cedro, y sus mezclas.

A título de "agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea" se podrán utilizar en la composición de la invención unos agentes que intervienen en la maduración de la envoltura córnea que se altera con la edad e induce una disminución de la actividad de las transglutaminasas. Se puede citar por ejemplo la urea y sus derivados, y en particular el Hydrovance® de National Starch y los demás agentes activos mencionados en la solicitud de L'OREAL FR 2 877 220.

A título de "agentes que favorecen la microcirculación cutánea" se puede asociar en las composiciones de la invención unos agentes que actúan sobre la microcirculación cutánea con el fin de evitar el enturbiado de la tez y/o la formación de bolsas tal como, por ejemplo, un extracto de té negro tal como el Kombuchka de Sederma, el Pycnogénol, el gluconato de manganeso (Givobio GMn de Seppic), la Visnadine de Indena, un extracto de lupino (Eclaline de Silab), el Epaline 100 de los laboratorios Carilène, un extracto de flor de naranja amarga (Remoduline de Ilab), la vitamina P y sus derivados tal como el Permethol de Sochibios y otros extractos (de Ruscus, de castaña de india, de hiedra, de ginseng, de meliloto, etc.) y también la cafeína, la escina, la hesperitina laurato, el sulfato de dextrano, el nicotinato y derivados, la lisina y derivados (tal como la Asparlyne de Solabia), etc.

Como agentes adicionales preferidos que favorecen la microcirculación cutánea, se citará el Kombuchka, el gluconato de manganeso y la vitamina P y sus derivados.

Mediante la expresión "agentes que estimulan el metabolismo energético de las células" se pueden asociar asimismo unos agentes activos que estimulan el metabolismo energético que se encuentra ralentizado durante el envejecimiento, entre los cuales se pueden citar la biotina, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el

Phosphovital® de Sedenna, el Physiogenyl® de Solabia, una mezcla de gluconato de zinc, de cobre y de magnesio tal como el Sepitonic M3® de Seppic.

Mediante la expresión "agente tensor" se entiende un compuesto capaz de ejercer una tracción sobre la piel, que tiene por efecto difuminar temporalmente las irregularidades de la superficie de la piel, tales como las arrugas o las arrugas pequeñas.

A título de agentes "antioxidantes" se pueden citar en particular el tocoferol y sus ésteres, en particular el acetato de tocoferol; el BHT y el BHA.

Se pueden citar asimismo los polifenoles, el ácido tánico, las epigallocatequinas y los extractos naturales que las contienen, los antocianos, los extractos de romero, los extractos de hojas de olivo, el té verde, el resveratrol y sus derivados, el Pycnogenol, la ergotineína, la N-acetilcisteína, la biotina, los quelantes, la idebenona, unos extractos vegetales tal como el Pronalen Bioprotect TM de la compañía Provital, los antirradicalarios tales como la vitamina E, la co-enzima Q10, los bioflavonoides, los SOD, el fitantriol, los lignanos, la melatonina, los pidolatos, y el glutatión.

Mediante la expresión "agente anti-contaminación" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar el ozono, los compuestos aromáticos mono o policíclicos tales como el benzopireno y/o los metales pesados tales como el cobalto, el mercurio, el cadmio y/o el níquel. Mediante la expresión "agente antirradicaladio" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar los radicales libres.

Como "agentes atrapadores de ozono" que se pueden utilizar en la composición según la invención, se pueden citar en particular la vitamina C y sus derivados, incluyendo el glicósido de ascorbilo; los fenoles y polifenoles, en particular los taninos, el ácido elálgico y el ácido tánico; la epigallocatequina y los extractos naturales que la contienen; los extractos de hoja de olivo; los extractos de té, en particular de té verde; los antocianos; los extractos de romero; los ácidos fenoles, en particular el ácido corogénico; los estilbenos, en particular el resveratrol; los derivados de aminoácidos azufrados, en particular la S-carboximetilcisteína; la ergotioneína; la N-acetilcisteína; unos quelantes tales como N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; unos carotenoides tales como la crocetina; y unas materias primas diversas tales como la mezcla de arginina, ribonucleato de histidina, manitol, adenosinatrifosfato, piridoxina, fenilalanina, tirosina y ARN hidrolizado comercializado por Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial de CPP LS 2633-12F®, la fracción hidrosoluble de maíz comercializado por la compañía SOLABIA con la denominación comercial de Phytovityl®, la mezcla de extracto de fumarina y de extracto de limón comercializada con la denominación de Unicotrozon C-49® por la compañía Induchem, y la mezcla de extractos de ginseng, de manzana, de melocotón, de trigo y de cebada vendido por la compañía PROVITAL con la denominación comercial de Pronalen Bioprotect®.

Como "agentes atrapadores de compuestos aromáticos mono o policíclicos" que se pueden utilizar en la composición según la invención, se pueden citar en particular los taninos tales como el ácido elálgico; los derivados indoles, en particular el indol-3-carbinol; los extractos de té en particular de té verde, los extractos de jacinto de agua o *Eichornia crassipes*; y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por la compañía SOLABIA con la denominación comercial de Phytovityl®.

Por último, como "agentes atrapadores de metales pesados" que se pueden utilizar en la composición según la invención, se pueden citar en particular los agentes quelantes tales como el EDTA, la sal pentasódica de etilendiamina tetrametileno fosfónico, y la N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; el ácido fítico; los derivados de quitosano; los extractos de té, en particular de té verde; los taninos tales como el ácido elálgico; los aminoácidos azufrados tales como la cisteína; los extractos de jacinto de agua (*Eichornia crassipes*); y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por la compañía SOLABIA con la denominación comercial de Phytovityl®.

Los "agentes antirradicalarios" que se pueden utilizar en la composición según la invención comprenden, además de ciertos agentes anti-contaminación mencionados anteriormente, la vitamina E y sus derivados tales como el acetato de tocoferilo; los bioflavonoides; la co-enzima Q10 o ubiquinona; ciertas enzimas tales como la catalasa, el superóxido dismutasa, la lactoperoxidasa, el glutatión peroxidasa y las quinonas reductasas; el glutatión; el benzilideno alcanfor; las benziliclanonas; las naftalenonas sustituidas; los pidolatos; el fitantriol; la gamma-orizanol; los lignanos; y la melatonina.

Mediante la expresión "agente descamante" se entiende cualquier compuesto capaz de actuar:

- o bien directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los β -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (incluyendo el ácido n-octanoil-5-salicílico); los α -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido géntísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora japonica*; el resveratrol;
- o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la degradación de los corneodesmosomas, tales como las glicosidasas, el *stratum corneum* quimotriptico enzima (SCCE) incluso otras proteasas (tripsina; chymotrypsine-like). Se pueden citar los agentes quelantes de las sales minerales: el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido N-(2-hidroxietil)piperazin-N'-2-etano-sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico

(procisteína); los derivados de aminoácidos alfa de tipo glicina (tales como los descritos en el documento EP-0 852 949, así como el metilo glicina diacetato de sodio comercializado por BASF con la denominación comercial de TRILON M); la miel; los derivados de azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa o la N-acetilglucosamina.

5 La invención se refiere asimismo a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel destinado a mejorar y/o a reforzar la función de barrera de la piel que comprende por lo menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel por lo menos una composición tal como se ha definido anteriormente.

10 Según un primer modo, el procedimiento según la invención comprende por lo menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel que tiene por lo menos una de las señales de envejecimiento cutáneo recordadas anteriormente por lo menos una composición tal como se ha definido anteriormente.

Según otro modo de realización, comprende por lo menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel o una zona de piel agredida, en particular la piel afeitada de la cara o del cuerpo, por lo menos una composición tal como se ha definido anteriormente.

15 **Conjunto cosmético**

Según otro aspecto, la invención se refiere asimismo a un conjunto cosmético que comprende:

- i) un recipiente que delimita por lo menos un compartimento, estando dicho recipiente cerrado por un elemento de cierre; y
- ii) una composición tal como se ha descrito anteriormente y dispuesta en el interior de dicho compartimento.

20 El recipiente puede ser de cualquier forma adecuada. En particular, puede estar en forma de un frasco, de un tubo, de un bote, de un estuche, de una bolsa o de una caja.

25 El elemento de cierre puede estar en forma de un tapón amovible, de una tapa, de un opérculo, de una banda rompible, o de una cápsula, en particular del tipo que comprende un cuerpo fijado al recipiente y un casquete articulado sobre el cuerpo. Puede estar asimismo en forma de un elemento que asegura el cierre selectivo del recipiente, en particular una bomba, una válvula o una clapeta.

30 El recipiente puede estar asociado a un aplicador. El aplicador puede estar en forma de un pincel, tal como el descrito, por ejemplo, en la patente FR 2 722 380. El aplicador puede estar en forma de un bloque de espuma o de elastómeros, de un fieltro o de una espátula. El aplicador puede ser libre (borla o esponja) o solidario de un vástago soportado por el elemento de cierre, tal como se ha descrito, por ejemplo, en la patente US nº 5.492.426. El aplicador puede ser solidario del recipiente, tal como se ha descrito por ejemplo en la patente FR 2 761 959.

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

35 El elemento de cierre puede estar acoplado al recipiente mediante roscado. Alternativamente, el acoplamiento entre el elemento de cierre y el recipiente se realiza de otra manera que mediante roscado, en particular a través de un mecanismo de bayoneta, mediante encliquetado, apriete, soldadura, pegado, o mediante atracción magnética. Por el término "encliquetado" se entiende en particular cualquier sistema que implica el franqueo de un burlete o de un cordón de material mediante deformación elástica de una porción, en particular del elemento de cierre, y después por retorno a la posición no tensada elásticamente de dicha porción después del franqueo del burlete o del cordón.

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

Alternativamente, el recipiente está realizado en material no termoplástico, en particular en vidrio o en metal (o aleación).

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

50 El recipiente puede comprender unos medios destinados a provocar o facilitar la distribución de la composición. A título de ejemplo, el recipiente puede ser de paredes deformables de manera que provoque la salida de la composición en respuesta a una sobrepresión en el interior del recipiente, sobrepresión que está provocada por aplastamiento elástico (o no elástico) de las paredes del recipiente.

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

El recipiente puede estar equipado de un escurridor dispuesto en la proximidad de la abertura del recipiente.

Dicho escurridor permite escurrir el aplicador y eventualmente el vástago del que puede ser solidario. Dicho escurridor se describe, por ejemplo, en la patente FR 2 792 618.

El contenido de las patentes o de las solicitudes de patentes citadas anteriormente se incorpora a título de referencia en la presente solicitud.

5 Según un modo particular, la invención se refiere a un conjunto cosmético que comprende:

- una composición A que contiene por lo menos un derivado C-glicósido, una composición B, acondicionada de manera separada de la composición A, que comprende por lo menos un ácido hialurónico o uno de sus derivados.

10 La invención se refiere por último a un procedimiento de tratamiento cosmético que comprende por lo menos una etapa de aplicación sobre la piel y/o sus anexos de la composición A y por lo menos una etapa de aplicación sobre la piel y/o sus anexos de la composición B.

Según un modo preferido, se aplica en primer lugar la composición A y en segundo lugar la composición B.

15 Sin que esto les vincule a ninguna teoría, los inventores ven en este orden de aplicación una ventaja que procede del hecho de que el derivado C-glicósido prepara la piel y/o sus anexos para responder de manera aumentada al ácido hialurónico o a sus derivados.

En este caso, las composiciones A y B pueden estar acondicionadas separadamente en el interior de dos compartimentos, formados o bien por dos recipientes diferentes, o bien en el interior de un dispositivo unitario.

20 Mediante la expresión "dispositivo unitario" se entiende un dispositivo por el cual los dos compartimentos son solidarios entre sí. Dicho dispositivo puede ser obtenido mediante un procedimiento de moldeo en una sola pieza de los dos compartimentos, en particular en un material termoplástico. Puede resultar asimismo de cualquier forma de ensamblaje, en particular mediante pegado, soldadura, u otro encliquetado.

Según un primer modo de realización, los dos recipientes son independientes entre sí. Dichos recipientes pueden presentarse en diversas formas. Puede tratarse en particular de tubos, de frascos o de bidones.

25 Uno y/o el otro de los recipientes pueden estar coronados por una bomba de accionamiento manual coronada por un botón pulsador para el accionamiento de la bomba y la distribución de la composición a través de por lo menos un orificio de distribución.

30 Alternativamente, uno y/o el otro de los recipientes están presurizados, en particular por medio de un agente propulsor, en particular un gas propulsor. En este caso, el (o los) recipiente(s) está(n) equipado(s) de una válvula coronada por un botón pulsador equipado con una boquilla o con cualquier otro medio de difusión para la distribución del producto.

El propulsor puede estar en mezcla con la composición a distribuir o separado, en particular a través de un pistón apto para deslizarse en el interior del recipiente, o a través de las paredes flexibles de una bolsa en cuyo interior está dispuesta la composición.

Los recipientes pueden estar constituidos por materiales diversos: plástico, vidrio o metal.

35 Alternativamente también, los dos compartimentos están formados por dos compartimentos concéntricos formados en el interior de un tubo, y están coronados por una bomba sin recuperación de aire equipada con un botón pulsador con uno o dos orificios de distribución. En el interior del tubo está previsto un pistón que sube en dirección de la bomba a medida que las composiciones son extraídas en el interior de los recipientes. Dichos modos de distribución se utilizan en particular para la distribución de pastas dentífricas.

40 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

EJEMPLOS

45 El derivado C-glicósido utilizado es el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano comercializado con la denominación MEXORYL[®] de CHIMEX. Éste se presenta en forma de una disolución al 30% en peso en materia activa en una mezcla agua/1,2-propanodiol 60/40. El ácido hialurónico utilizado es el Cristalhyal[®] AL comercializado por la compañía Solliance (PM: 1,1·10⁶ Da).

EJEMPLO 1: Prueba realizada: dosificación de la actividad transglutaminasa queratinocitaria (TGk)

50 Se ha estudiado el efecto *in vitro* de 2 agentes activos (el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano al 30% en peso de materia activa en una mezcla agua/1,2-propanodiol 60/40 y el ácido hialurónico) sobre la diferenciación queratinocitaria. Para ello, se han puesto en cultivo unos queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK), previamente tratados con mitomicina para impedir su proliferación, en un medio deficiente compuesto al 40% por medio SFM empobrecido y al 60% por medio tampón Earl Buffer Salt Sodium (EBSS). El metabolismo de estas células así

ralentizado, su capacidad para diferenciarse se cuantifica entonces dosificado con la ayuda de un ensayo radioquímico estándar la actividad de la transglutaminasa queratinocitaria (TGk) de los NHEK previamente tratados mediante los agentes activos.

5 El cloruro de calcio (CaCl₂), molécula conocida por estimular la diferenciación de los queratinocitos, ha sido utilizado como molécula de referencia para esta prueba.

Modo de realización

10 Se han cultivado unos queratinocitos humanos normales a 37°C y 5% de CO₂ durante 24 horas en un medio SFM completo. Las divisiones celulares han sido después bloqueadas mediante el tratamiento con mitomicina C (10 µg/ml) durante 2 horas a 37°C y 5% de CO₂. A continuación, las células han sido incubadas durante 96 horas en un medio deficiente o no (control) que contiene o no diversas concentraciones de los productos a ensayar o la referencia. En paralelo, se ha ensayado el 1,2-propanodiol, disolvente del C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano. Los tratamientos han sido realizados por triplicado (n=3).

15 Al final de la incubación, la enzima TGk membranaria ha sido extraída en presencia de Triton X-100, y después se ha determinado la actividad TGk midiendo la adición covalente de putrescina tritiada a 2 µCi/ml final a la caseína (proteína receptora, 2 mg/ml final).

La caseína ha sido precipitada mediante la adición de ácido tricloroacético (TCA) y los precipitados han sido recuperados sobre filtros y colector, y por último se ha realizado el recuento de los filtros secos en centelleo líquido.

Resultados

Actividad TGk - Medio con mitomicina

TRATAMIENTO	CONCENTRACIÓN	% de actividad con respecto al control	Variación significativa con respecto al control
Control en medio deficiente (40% de SFM [+Ep+EGF] + 60% de EBSS [+Ca + Mg])	-	100	-
Control en medio normal (100% de SFM [+ Ep + EGF])	-	209	+ 109%
CaCl ₂	1,5 mM	557	+ 457%
Acido hialurónico ⁽¹⁾	0,02%	88	NS
C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano ⁽²⁾	0,06%	128	NS
1,2-propanodiol	0,16%	87	NS
Acido hialurónico ⁽¹⁾ y C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano ⁽²⁾	0,02% y 0,06%	222	+122%
(NS = no significativo)			
(1) Cristalhyal AL comercializado por la compañía Solliance (PM: 1,1.10 ⁶ Da)			
(2) Mexoryl SBB [®] fabricado por CHIMEX			

20

En este ensayo, el cloruro de calcio a 1,5 mM, utilizado como molécula de referencia, aumentó claramente la actividad de la TGk de los queratinocitos. Este resultado está de acuerdo con los efectos esperados y permitió validar el ensayo.

25 El C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano ensayado al 0,06% no tiene ningún efecto significativo sobre la actividad de la TGk.

Su disolvente, el 1,2-propanodiol, ensayado a, 0,8% tampoco modificó la actividad de esta enzima.

El ácido hialurónico ensayado solo al 0,02% es asimismo sin efecto sobre la actividad de la transglutaminasa queratinocitaria.

30 La asociación de C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano y del ácido hialurónico, ensayada respectivamente al 0,06% y al 0,02% presentó un efecto sinérgico, en la medida en la que los productos ensayados solos y a esta concentración no modifican la actividad TGk mientras que la asociación estimuló significativamente la actividad. Los

mismos efectos se han observado cuando la actividad se aplicaba a la cantidad de proteínas.

Conclusión

La mezcla C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano/ácido hialurónico aumenta la actividad de la transglutaminasa queratinocitaria en los queratinocitos epidérmicos humanos normales cultivados en medio deficiente.

5 Los efectos del C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano son potenciados por el ácido hialurónico y son próximos a los observados si las células se hubiesen cultivado en medio normal.

Los resultados obtenidos para esta asociación de agentes activos traducen un aumento de la diferenciación epidérmica.

EJEMPLO 2: Ejemplos de formulaciones

10 Las cantidades se indican en porcentaje másico.

Las composiciones A y B son unas emulsiones O/W gelificadas por un carbómero y/o el amonio poliacriloildimetiltaurato, y preparadas según las técnicas habituales. La composición B está muy siliconada. La composición C es una emulsión W/O muy siliconada y preparada según las técnicas habituales. La composición D es un gel transparente muy concentrado en ácido hialurónico y gelificado por el amonio poliacriloildimetiltaurato.

	A	B	C	D
Sulfato de magnesio			0,70	
Hidróxido de sodio	0,08			
Trietanolamina		1,23	0,01	0,02
Ácido sulfónico de hidroxietilpiperazina etano	1,00			1,00
C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano ⁽¹⁾	1,00	1,00	1,00	1,00
Extractos de algas	1,00	0,20	0,20	0,20
Diesteardimonio hectorita			0,20	
Sílice		2,00	3,00	
Copolímero acrilato			0,30	
Triestearina (y) Estearato glicol acetilado			1,00	
Triglicérido caprílico/cáprico		3,00		
Fenoxietanol	0,60		0,70	
Metilparabeno	0,20			
Clorfenesina	0,30			
Metoxicinamato de etilhexilo	1,00		1,00	
Ácido sulfónico de fenilbencimidazol		1,80		
Metoxicinamato de etilhexilo		7,50		
Dióxido de titanio (y) mica	1,00	1,00	1,00	
Hidroxietilcelulosa				0,12
Hialuronato de sodio ⁽²⁾	0,02	0,02	0,02	0,50
Carbómero	0,15			
Poliacriloildimetil-taurato de amonio	1,00	1,60		0,25
Polimetilmetacrilato		2,00		
HDI/Trimetilol-hexilactona crosopolímero		1,00		
Ciclohexasiloxano		3,00	22,00	
Cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona			3,00	

ES 2 357 067 T3

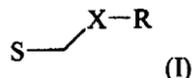
Dimeticona (y) dimeticona/vinil-dimeticona crosopolímero	10,00			
Bis-PEG-18 metilo éter dimetilo silano				3,00
Estearilo dimeticona	2,00			
Ciclopentasiloxano (y) dimeticonol		2,00		
Dimeticona (y) dimeticonol		3,00		
Ciclopentasiloxano (y) dimeticona crosopolímero	25,00			
Divinildimeticona/dimeticona crosopolímero (y) C12-13 pareth-23 (y) C12-13 pareth-3		0,50		

(continuación)

Dimeticona (y) ceteth-10 (y) Laureth-4	3,50			
Alcohol desnaturalizado		5,00	5,00	7,00
Agua	38,15	55,15	45,87	79,41
Glicerina	7,00	7,00	10,00	7,00
Propilenglicol	6,00		4,00	
Caprilil glicol				0,50
Polisorbato 80	1,00			
Metil glucosa sesquiestearato PEG-20		2,00		
Poligliceril-4 isoestearato			1,00	
(1) MEXORYL SBB [®] fabricado por CHIMEX				
(2) Cristalhyal AL [®] comercializado por Solliance				

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética y/o dermatológica tópica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, por lo menos un ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico, y por lo menos un derivado C-glicósido, respondiendo dicho derivado C-glicósido a la fórmula general (I) siguiente:



5

en la que:

- R designa un radical lineal en C₁-C₄,
- X representa un grupo -CH(OH)-, y
- S representa la D-xilosa,

10

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

así como sus sales cosméticamente aceptables, y sus disolventes tales como los hidratos.

2. Composición según la reivindicación anterior, en la que R designa un radical lineal en C₁-C₃, en particular metilo.

15

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el derivado C-glicósido se selecciona de entre C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano y el C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano, y es más particularmente el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano.

20

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el derivado C-glicósido está presente en un contenido comprendido entre 0,001% y 25% en peso, en particular entre 0,001% y 10% en peso, y más particularmente entre 0,05% y 5% en peso de materia activa de derivado C-glicósido con respecto al peso total de la composición.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico presenta un peso molecular comprendido entre 50.000 y 5.000.000, particularmente entre 100.000 y 5.000.000, y en particular entre 400.000 y 5.000.000 Da.

25

6. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico, está presente en un contenido comprendido entre 0,001 y 20%, particularmente entre 0,01 y 10%, y más particularmente entre 0,01 y 5% en peso de materia activa de ácido hialurónico o de una de sus sales alcalinas o de un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico, con respecto al peso total de la composición.

30

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación ponderal entre el ácido hialurónico o una de sus sales, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico y el derivado C-glicósido está comprendida entre 0,001 y 1.000, en particular entre 1 y 10 y muy particularmente entre 2 y 4.

35

8. Conjunto cosmético que comprende:

- una composición A, que comprende por lo menos un derivado C-glicósido, tal como se ha definido en la reivindicación 1,
- una composición B, que comprende por lo menos un derivado de ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico.

40

9. Utilización no terapéutica cosmética de una composición tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un conjunto cosmético según la reivindicación 8 para mejorar y/o reforzar la función de barrera de la piel.

45

10. Utilización no terapéutica cosmética de una composición tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un conjunto cosmético según la reivindicación 8 para mejorar y/o reforzar la protección de la piel frente a agresiones externas.

11. Utilización no terapéutica cosmética de una composición tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un conjunto cosmético según la reivindicación 8 para mejorar la hidratación de la piel y/o de sus anexos.

12. Utilización no terapéutica cosmética de una composición tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un conjunto cosmético según la reivindicación 8 para prevenir y/o tratar la rugosidad o el micro-relieve de la piel y/o de sus anexos y/o para mejorar el brillo del cutis y/o para mejorar la flexibilidad de la piel y/o de sus anexos.

5 13. Utilización no terapéutica cosmética de una composición tal como la definida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de un conjunto cosmético según la reivindicación 8 para difuminar las señales cutáneas del envejecimiento.

10 14. Utilización cosmética según la reivindicación anterior, caracterizada porque las señales cutáneas del envejecimiento se seleccionan de entre la alteración de las propiedades viscoelásticas o biomecánicas de la piel, la alteración de la cohesión de los tejidos, el adelgazamiento de la piel, la aparición de arrugas y/o de arrugas pequeñas, la aparición de un ennegrecimiento y/o de un amarillamiento de la piel, y la aparición de manchas de vejez o senescencia o lentigo.

15 15. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico destinado a mejorar y/o reforzar la función de barrera y/o la hidratación y/o la resistencia a las agresiones exteriores de la piel y/o de sus anexos y/o para luchar contra las señales cutáneas del envejecimiento, caracterizado porque se aplica una cantidad eficaz de por lo menos un derivado C-glicósido tal como el definido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y de por lo menos un ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico sobre la piel y/o sus anexos.

20 16. Procedimiento de tratamiento cosmético que comprende por lo menos una etapa de aplicación sobre la piel y/o sus anexos de la composición A tal como la definida en la reivindicación 8, y de por lo menos una etapa de aplicación sobre la piel y/o sus anexos de la composición B tal como la definida en la reivindicación 8, preferentemente en este orden.

25 17. Composición que comprende por lo menos un ácido hialurónico o una de sus sales alcalinas, o un éster del ácido hialurónico, seleccionado de entre los ésteres metílico, etílico, N-propílico, N-pentilo, bencilo y dodecilo del ácido hialurónico y por lo menos un derivado C-glicósido tal como el definido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para ser utilizada en un procedimiento para la mejora y/o el refuerzo de la función de barrera de una piel lesionada, en particular de una piel que necesita una reparación y/o una regeneración tisular.