



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 518**

51 Int. Cl.:
C12N 15/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05103692 .9**

96 Fecha de presentación : **03.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1598421**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.11.2005**

54 Título: **Oligorribonucleótidos para influir en el crecimiento del cabello.**

30 Prioridad: **19.05.2004 DE 10 2004 025 881**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73 Titular/es: **BEIERSDORF AG.**
Unnastrasse 48
20245 Hamburg, DE

72 Inventor/es: **Breitenbach, Ute;**
Saenger, Kyra y
Schmidt-Rose, Thomas

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 358 518 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).

DESCRIPCION

Oligorribonucleótidos para influir en el crecimiento del cabello

5 La presente invención se refiere al uso de oligorribonucleótidos, que inducen la degradación del mRNA de proteínas y enzimas, que influyen de modo estimulador en el ciclo del cabello, para la fabricación de formulaciones cosméticas o dermatológicas destinadas al tratamiento y profilaxis del crecimiento capilar deficiente (caída de cabello, miniaturización del cabello) en el cuero cabelludo o en el resto del cuerpo, que va acompañado por ejemplo de alteraciones del crecimiento capilar debidas a la edad.

10 Se entiende por proteínas o enzimas reguladoras del ciclo capilar sobre todo las proteínas que inhiben el crecimiento capilar, como son los factores de crecimiento, en especial los componentes del gran grupo de los factores beta de crecimiento tumoral (TGFbeta) y sus receptores (TGFbeta-R), y los receptores de esteroides y las enzimas que catalizan a esteroides, en especial el receptor de andrógenos, así como moléculas de señalización celular que favorecen el crecimiento capilar, en especial la proteína Sonic Hedgehog y el factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1).

20 Se llama cabello al pelo papilar que se halla en el período de crecimiento llamado fase anágena. En esta fase, el pelo está anclado con su papila en la piel. Aprox. un 80 % de los pelos de la cabeza permanecen de 2 a 5 años en la fase anágena. En la siguiente fase de transición (fase catágena), el pelo sale a la superficie de la piel durante unas 2 semanas y permanece en un estadio de reposo de 3 a 4 meses (fase telógena) hasta que finalmente se cae.

25 La caída del pelo superior a la medida normal o el crecimiento del pelo desmesuradamente intenso en zonas corporales no deseadas se suele considerar como un grave inconveniente cosmético, al igual que otros trastornos del crecimiento capilar. Por ello se han propuesto ya muchos productos por ejemplo para el tratamiento de la caída del pelo y la aparición de la calvicie así como productos de crecimiento capilar, que persiguen el mantenimiento o el favorecimiento del crecimiento del pelo.

30 El crecimiento del folículo capilar está sometido a una regulación cíclica, las fases de crecimiento (anágenas) alternan con fases de reposo (telógenas), mientras que la transición entre estas fases se denomina catágena. De la duración de la fase anágena (normalmente de 2 a 5 años) depende no solo el tamaño del folículo capilar, sino también la longitud de su tallo (Paus y col., 1998). La alteración del ciclo capilar normal, en especial el acortamiento de la fase de crecimiento debido a la transición precoz a la fase catágena/telógena, conduce después de varios ciclos a una nueva formación del pelo de escalpo y, por tanto, a una alteración drástica de sus propiedades biofisiológicas.

35 El crecimiento del pelo depende de muchos factores endógenos y exógenos, que lo obstaculizan o lo intensifican. En este contexto es conocido que la actividad del factor beta 1 de crecimiento tumoral (TGFbeta-1) es determinante de la duración de la fase de crecimiento del folículo del pelo, ya que el TGFbeta-1 favorece la transición de la fase anágena a la catágena y reprime la formación de pelo nuevo (Foitzik y col., 2000; Liu y col., 2001). El efecto que fomenta el crecimiento del pelo puede conseguirse también con la inhibición del receptor de andrógenos. Esta proteína se expresa en el folículo capilar y de ella depende la sensibilidad de las células foliculares frente a las hormonas andrógenas. Como ya es sabido, estas hormonas forman provoca el acortamiento de la fase anágena y, si encuentran una sensibilidad suficiente en el folículo capilar, provocan deficiencias en el crecimiento capilar (Hibberts y col., 1998). Las sustancias activas, que inhiben la síntesis del TGFbeta-1 y/o del receptor de andrógenos, conducen, pues, a una mejor formación capilar (fortalecimiento del cabello) y por ello son de gran utilidad cosmética.

50 Por otro lado, la inhibición de la traducción de los genes, que fomentan la formación capilar (p.ej. el gen Sonic Hedgehog; Sato y col. (1999); o el gen del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; Su y col. (1999)), proporciona la posibilidad de reprimir el crecimiento capilar molesto. La inhibición de la síntesis celular de Sonic Hedgehog acelera el tránsito de la fase anágena a la telógena, de modo que el folículo capilar pasa a la fase de reposo. El resultado es una fase de crecimiento breve y un pelo más delgado, menos visible. Esta estrategia es conveniente en especial para el uso en el sector del afeitado y supresión del vello/pelo en determinadas zonas corporal, con el fin de reducir el crecimiento molesto de dicho vello/pelo.

55 Más información se encontrará en:

Paus, R., Principles of hair cycle control, J. Dermatol. 25(12), 793-802, 1998

60 Foitzik, K., Lindner, G., Mueller-Roever, S., Maurer, M., Botchkareva, N., Botchkarev, V., Handjiski, B., Metz, M., Hibino, T., Soma, T., Dotto, G.P., Paus, R., Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF-beta1 in vivo, FASEB J. 14 (5), 752-60, 2000

Liu, X., Alexander, V., Vijayachandra, K., Bhogte, E., Diamond, I., Glick, A., Conditional epidermal expression of TGFbeta 1 blocks neonatal letality but causes a reversible hyperplasia and alopecia, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98 (16), 9139-44, 2001

5 Hibberts, N.A., A.E. Howell y Randall, V.A., "Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp", J. Endocrinol. 156(1), 59-65, 1998

Sato, N., P.L. Leopold y Crystal, R.G., "Induction of the hair growth phase in postnatal mice by localized transient expression of Sonic hedgehog", J. Clin. Invest. 104(7), 855-864, 1999,

10 Su, H.Y., J.G. Hickford, Bickerstaffe, R. y Palmer, B.R., "Insulin-like growth factor 1 and hair growth". Dermatol. Online J. 5(2), 1, 1999.

15 Fire y col., Trends Genet. 15, 358-363, 1999 han demostrado que se puede inhibir la expresión genética post-transcripcional con la presencia de fragmentos de RNA de doble hebra (dsRNA), que sea homólogo de la secuencia del mRNA del gen investigado, y este proceso se denomina interferencia de RNA (RNAi). De modo todavía no esclarecido, los dsRNA provocan la degradación específica del mRNA homólogo en la célula y, de este modo, impiden la producción de proteínas.

20 En el documento WO 01/29058 se describe la identificación de genes, que participan en la RNAi, así como su utilización para modular la actividad de RNAi.

25 Elbashir y col., Nature 411, 494-498, 2001, describen la inhibición específica de la expresión de los genes endógenos y heterólogos en diversas células de mamíferos por acción de RNA interferentes cortos (short interfering RNA, siRNA). Se emplean fragmentos de RNA de doble hebra, que tienen una longitud de 21 nucleótidos.

30 Por el documento WO 01/6883 se conoce una disminución de la expresión genética en células, causada por el dsRNA. El dsRNA contiene una secuencia de nucleótidos que en condiciones fisiológicas de las células se hibrida con la secuencia de nucleótidos por lo menos de una parte del gen a inhibir. El dsRNA tiene con preferencia una longitud de 400 a 800 nucleótidos.

En el documento WO 01/75164 se publica el uso de un dsRNA de una longitud de 21 a 23 nucleótidos para la inactivación específica de las funciones genéticas en células de mamíferos por RNAi.

35 Brummelkamp y col., Science 296, 550-553, 2002, describen un sistema de vectores que según parece desencadena la síntesis de los siRNA en células de mamíferos y, de este modo, inhibe la expresión genética de un gen diana.

40 En el documento EP 1 214 945 A2 se publica el uso de dsRNA de una longitud de 15 a 49 pares de bases para inhibir la expresión de un gen diana predeterminado en células de mamíferos. El dsRNA puede modificarse para aumentar su estabilidad y permite el tratamiento del cáncer, enfermedades virales y la enfermedad de Alzheimer.

45 En 02/053773 se describe un procedimiento "in vitro" para determinar el estrés cutáneo y el envejecimiento de la piel de personas y animales, los kits y biochips idóneos para la realización del procedimiento y un procedimiento para detectar la eficacia de sustancias activas cosméticas o farmacéuticas contra el estrés cutáneo y el envejecimiento de la piel.

En el documento WO 03074654A2 se describe el uso de dsRNA como método o reactivo para modular la expresión genética en aplicaciones entre otras terapéuticas y de diagnóstico.

50 En US-5877160 se describe un método para disminuir la caída del pelo atribuida a andrógenos por reducción del contenido de 5-alfadihidrotestosterona fijada sobre proteínas en el tejido del cuero cabelludo, sin influir de modo apreciable en el metabolismo de la testosterona en otros tejidos; las células del cuero cabelludo se exponen a una cantidad eficaz de un oligómero, que interacciona con un gen que se une a un receptor andrógeno, a la 5-alfa-reductasa o a su producto de transcripción, o a una secuencia diana, que está situada inmediatamente antes de la secuencia de inicio de la transcripción del gen correspondiente, y por ello reduce o impide la expresión del receptor andrógeno o de la 5-alfa-reductasa.

60 En WO 9418835 se publica un método para reducir la caída de pelo debida a los andrógenos mediante la disminución del contenido de 5-alfadihidrotestosterona fijada sobre proteínas en los tejidos del cuero cabelludo, sin influir de modo apreciable en el metabolismo de la testosterona en otros tejidos; para ello se exponen las células del cuero cabelludo a una cantidad eficaz de un oligómero u oligómeros, que interaccionan con el gen que se une a un receptor de andrógenos, la 5-alfa-reductasa o su producto de transcripción, o una secuencia diana situada directamente

antes de la secuencia del inicio de la transcripción y, de este modo, disminuye o impide la expresión del receptor de andrógenos o de la 5-alfa-reductasa.

5 En US-5994319 se describen con más detalle determinados oligonucleótidos que tienen una secuencia de nucleótidos que es complementaria por lo menos de una parte del transcrito de pre-mRNA o del transcrito de mRNA madurado de la 5-alfa-reductasa humana de tipo I o II, dicho oligonucleótido puede hibridarse con el transcrito del mRNA.

10 También en US-5556956 se describen más detalles sobre el tratamiento de la caída del pelo empleando oligodesoxirribonucleótidos antisentido.

15 En el documento US-20030211065A1 se publica un producto terapéutico para el diagnóstico y/o la terapia de la caída del cabello (alopecia) y otras indicaciones asociadas al crecimiento del cabello, que contiene un agente terapéutico que modula la actividad de la comeodesmosina sobre los planos proteicos y/o genéticos, empleando entre otros a los oligorribonucleótidos.

20 En el documento WO 03101376A2 se describe la aplicación tópica de un oligonucleótido de RNA, que tiene por lo menos una doble hebra, para el tratamiento cosmético o terapéutico, por ejemplo de la psoriasis.

25 En el documento WO 03070197A2 se describe la obtención y el uso de moléculas de ácidos nucleicos interferentes cortas, por ejemplo para el tratamiento y diagnóstico de la nefropatía debida a la diabetes, que regulan la expresión del receptor del factor beta de crecimiento transformante.

30 En el documento WO 03074654A2 se publican métodos y reactivos para modular la expresión genética para entre otras las aplicaciones terapéuticas y diagnósticas, que contienen moléculas de ácido nucleico interferentes y pequeñas (siRNA), para el tratamiento de aquellas enfermedades e indicaciones que puedan tratarse por modulación de la expresión genética en las células, en los tejidos o en el organismo.

35 Son objeto del documento US-20030167030A1 métodos y composiciones respiratorias para atenuar la expresión de genes diana "in vivo" empleando RNA interferentes pequeños; en especial para alterar el crecimiento, la supervivencia o la diferenciación de las células con fines terapéuticos y cosméticos utilizando formas de aplicación pulmonar o nasal.

40 En el documento DE-10148393 se describe un producto de limpieza cosmética, que es una combinación de medios de envasado y de aplicación y de una formulación líquida de limpieza, que mediante un aplicador se convierte en una espuma estable.

45 Todo lo anterior no aporta ninguna indicación hacia las formulaciones que son apropiadas para el tratamiento y la profilaxis del crecimiento capilar deficiente (caída de pelo, miniaturización del pelo) en el cuero cabelludo o en el cuerpo, ya que ahora el crecimiento capilar se modula del modo deseado con los oligorribonucleótidos de la presente invención. Partiendo de ello se plantea el objetivo de desarrollar formulaciones que presenten este efecto.

50 Los productos de tratamiento capilar conocidos suelen tener inconvenientes. A menudo su efecto no es satisfactorio o no son inocuos desde el punto de vista sanitario, justamente cuando su aplicando de forma continuada.

55 Por lo tanto, son deseables en especial las formulaciones cosméticas tópicas que influyen de modo inductor o inhibidor, según se desee, en el crecimiento del cabello.

60 Un objetivo de la presente invención consiste en desarrollar composiciones que permitan un tratamiento y una profilaxis eficaz del crecimiento capilar deficiente (caída del pelo, miniaturización del pelo) y en especial que permitan reforzar el cabello sin presentar los inconvenientes del estado de la técnica.

Otro objeto de la invención consiste en desarrollar productos mejores para influir en el crecimiento del cabello.

De modo no previsible para los expertos ahora se ha constatado que se pueden contrarrestar las carencias del estado de la técnica con determinados oligorribonucleótidos, que inducen la degradación del mRNA de estructuras que influyen de modo estimulante en el ciclo capilar, dichas estructuras son proteínas y enzimas y las estructuras del gran grupo de los factores beta de crecimiento transformante (TGFbeta).

Este objetivo se alcanza con oligorribonucleótidos que son capaces de inhibir la expresión de los genes de las proteínas o enzimas que regulan el ciclo capilar.

Es objeto de la invención el uso de oligorribonucleótidos, que reducen la degradación del mRNA de proteínas y enzimas, que influyen de modo estimulante en el ciclo capilar, para la fabricación de formulaciones cosméticas o dermatológicas destinadas al tratamiento y profilaxis del deficiente crecimiento del pelo (caída del pelo, miniaturización del pelo) del cuero cabelludo o del cuerpo, que suelen acompañar por ejemplo a las alteraciones del crecimiento capilar achacables a la edad.

Con la aplicación tópica de moléculas de RNA de doble hebra (RNAI) de formulaciones cosméticas puede conseguirse la nueva formación del pelo del escalpo combinada con una prolongación de la fase de crecimiento de los folículos capilares (fortalecimiento del cabello) y también el efecto inverso (la miniaturización del pelo). Esto se consigue sobre todo con la inhibición selectiva de la traducción del TGFbeta-1, el receptor de andrógenos, del gen Sonic Hedgehog o del gen del factor de crecimiento 1 similar a la insulina, gracias a las moléculas siRNA, que despliegan una acción específica y eficaz. Esto permite influir específicamente en el ciclo capilar y realizar una profilaxis o terapia dirigida a los estados capilares no deseados, por ejemplo la pérdida de cabello o el pelo muy delgado.

Se ha encontrado además que es preferido que las estructuras de los factores TGF-beta se elijan entre el grupo formado por:

TGFbeta-1	NM000660 P03958 (EC 3.4_24.7)
TGFbeta-2	NM003238
TGFbeta-3	BT007287
TGFbeta-R I	XM005591
TGFbeta-R II	BC040499.

El gran grupo de las TGFbeta contiene un grupo de moléculas de señalización secretadas, que influyen en el crecimiento y en la diferenciación celular y desempeñan un papel importante en la regulación del ciclo capilar. Las proteínas TGFbeta se expresan en función del ciclo capilar (Seiberg y col., 1995). La actividad de estas proteínas provoca la transferencia del folículo capilar anágeno a la fase catágena/telógena (Foitzik y col., 2000). Los estudios realizados en ratones, que expresan de modo regulable la TGFbeta-1, ponen de manifiesto que la inducción constante y no natural de la expresión de la TGFbeta-1 provoca la caída del pelo. Esta alopecia puede atribuirse a la interrupción de la fase telógena (Liu y col., 2001) y resulta palmaria por una proporción muy elevada de apoptosis de las células foliculares. También en el caso de folículos capilares humanos, cultivados "in vitro", se ha podido demostrar un efecto inhibitorio de la proliferación de la TGFbeta-1 (Hoffmann y col., 1998). Todavía no se ha podido esclarecer por completo el mecanismo exacto que produce una acción proliferativa-inhibidora en las raíces del cabello (transición de la fase anágena a la catágena).

Es preferido además que, en tales oligorribonucleótidos, la o las secuencias diana sean las regiones codificadoras (cDNA) de los genes en cuestión, de modo especialmente preferido aquellas regiones codificadoras que están situadas entre 60 y 100 nucleótidos después del codón de inicio.

Es también preferido que sean moléculas de RNA de doble hebra (dsRNA), que sean homólogas de la secuencia del gen diana o de un fragmento del mismo, es decir, que coincidan con el gen diana en cuanto a la hebra sentido y antisentido.

Es también preferido que el dsRNA no sea completamente idéntico con la secuencia diana, de modo preferido que no surjan divergencias de 20 pares de bases, con preferencia como máximo de 0 a 2 pares de bases, con preferencia especial de 0 a 1 par de bases y con preferencia especial que no haya divergencia alguna con respecto a la secuencia diana. Es decir, que se hayan reemplazado como máximo de 0 a 2 pares de bases, en especial como máximo de 0 a 1 pares de bases por otros pares de bases.

Es también preferido que los oligorribonucleótidos tengan una longitud de 15 a 49 nucleótidos, con preferencia de 17 a 30, con preferencia especial de 19 a 25 y con preferencia muy especial de 20 a 23 nucleótidos.

Es también preferido que sean oligorribonucleótidos de doble hebra, que tengan en el extremo 3' de cada hebra un apéndice o saledizo de 1 a 6, con preferencia de 1 ó 2 nucleótidos.

Es también preferido que los oligorribonucleótidos de la invención sean homólogos de aquel fragmento del gen diana y en especial del cDNA de doble hebra correspondiente, cuya hebra sentido por el extremo 5' esté limitada por dos restos adenosina (A) y por el extremo 3' esté limitada por dos restos timidina (T), un resto guanosina (G) y un resto citosina (C) o un resto timidina y un resto citidina (C).

Es también preferido que se integren en vectores de expresión, en especial en aquellos, que producen la expresión de los oligorribonucleótidos en células de mamíferos.

- Es también preferido que dichos oligorribonucleótidos estén modificados químicamente en el plano de los restos azúcar, de las nucleobases, de los grupos fosfato y/o del esqueleto intercalado.
- 5 Es también preferido que uno o más grupos fosfato se hayan reemplazado por grupos fosfotioato, metilfosfonato y/o fosforamidato.
- Es también preferido que los oligorribonucleótidos de la invención se caractericen por el reemplazo de uno o varios restos ribosa del oligorribonucleótido por anillos de morfina (oligorribonucleótidos de morfina) o por aminoácidos (oligorribonucleótidos peptídicos).
- 10 Es también preferido que sus restos ribosa estén modificados con restos amino, por ejemplo NH₂, flúor, alquilo u O-alquilo, por ejemplo OCH₃.
- 15 Es también preferido que contengan α -nucleósidos.
- Es también preferido que se empleen de forma encapsulada, por ejemplo encapsulada en liposomas, o estabilizada por adición de ciclodextrinas.
- 20 Es también preferido que los oligorribonucleótidos de la invención y sus sales se empleen como componente eficaz de composiciones farmacéuticas y cosméticas, en especial de las destinadas a la aplicación tópica.
- Es también preferido que las formulaciones de la invención contengan de 1 a 5 y en especial de 1 a 3 oligorribonucleótidos distintos.
- 25 La invención abarca también el uso de los oligorribonucleótidos de la invención en formulaciones de tratamiento y profilaxis de síntomas degenerativos y deficitarios de los folículos capilares, de la piel y de las estructuras alojadas en la piel, por ejemplo glándulas, achacables a la edad y a factores medioambientales, en especial los síntomas tratados con mayor detalle en la descripción.
- 30 La invención abarca además el uso de las formulaciones de la invención para proteger de la caída del pelo, de la miniaturización de los folículos capilares, del pelo que adelgaza, de los síntomas de despigmentación del pelo, de las alteraciones distróficas de las raíces del pelo, en especial del pelo de la cabeza.
- 35 Además de los oligorribonucleótidos ya mencionados son también idóneos según la invención las sales fisiológicamente compatibles de dichos oligorribonucleótidos. A continuación y para simplificar se emplea el término oligorribonucleótido para indicar los oligorribonucleótidos propiamente dichos y también sus sales, a menos que se diga lo contrario. El término oligorribonucleótidos incluye también a los oligorribonucleótidos modificados.
- 40 Los números que se indican son números de acceso del banco de datos NCBI (National Center for Biotechnology Information) del National Institute of Health.
- 45 Pero también son objeto de la invención los fragmentos de nucleótidos de una cierta longitud, p.ej. los dsRNA, que por su longitud equivalen a los mRNA o a los cDNA dianas correspondientes. Estos pueden convertirse p.ej. en fragmentos de una longitud de 21 a 23 nucleótidos con el extracto soluble de embrión de *Drosophila* (véase WO 01/75164), además el dsRNA de cadena larga se degrada dentro de las células para formar fragmentos cortos. De todos modos, en general no es preferido el uso directo de los dsRNA de cadena larga, porque provocan la inhibición inespecífica de la traducción en las células de mamíferos.
- 50 Los RNA dúplex de la invención pueden tener extremos romos (blunt ends) o solapados (sticky ends). Han demostrado ser especialmente eficaces los oligorribonucleótidos de doble hebra que tienen un saledizo de 1 a 6 nucleótidos, con preferencia de 1 ó 2 nucleótidos en el extremo 3' de cada hebra. Los nucleótidos que forman parte de este saledizo son con preferencia 2'-desoxinucleótidos, con preferencia especial restos 2'-desoxitimidina. Empleando los 2'-desoxi-nucleótidos se pueden reducir los costes de la síntesis del RNA e incrementar la resistencia del RNA a la degradación por nucleasa. Los nucleótidos del saledizo no tienen que ser forzosamente los nucleótidos homólogos
- 55 de la secuencia diana, por lo cual no se toman en consideración en el caso de las divergencias respecto a la secuencia diana definidas anteriormente. De todos modos son preferidos los oligorribonucleótidos de saledizos cortos, en especial de 2 nucleótidos, en los que los nucleótidos que forman parte del saledizo de la hebra antisentido del dsRNA son complementarios de la secuencia diana.
- 60 Han demostrado ser especialmente eficaces los oligorribonucleótidos que son homólogos de un fragmento del gen diana y en especial del correspondiente cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (A) y por el extremo 3' por dos estos timidina (T), un resto guanosina (G) y un resto citosina

(C) o un resto timidina y un resto citidina (C). El fragmento limitado por AA y TT, AA y GC o AA y TC tiene con preferencia una longitud de 19 a 21 nucleótidos, en especial de 19 y tiene por consiguiente la forma general AA(N19-21)TT, AA(N19-21)GC o AA(N19-21)TC, en las que N significa un nucleótido. Son también preferidos los oligorribonucleótidos complementarios de un fragmento del gen diana o del correspondiente cDNA de doble hebra, que tiene la forma general de AA(N19) a AA(N21). Son especialmente preferidos los oligorribonucleótidos que son homólogos del fragmento N19-21 de dichas regiones. Los oligorribonucleótidos especialmente preferidos presentan, pues, una longitud de 19 a 21 pares de bases, teniendo con preferencia las hebras individuales que forman estos oligorribonucleótidos por el extremo 3' en cada caso dos 2'-desoxi-nucleótidos adicionales, en especial dos restos 2'-desoxi-timidina, de modo que el dsRNA engloba de 19 a 21 pares de bases y tiene 2'-desoxinucleótidos en el saledizo de cada hebra.

Si el gen diana no tiene ninguna región de la forma AA(N19-21), entonces se buscarán las regiones de la forma NA(N19-21) o cualquier otro fragmento de la forma N19-21. Es verdad que son preferidos los fragmentos N19-21, que están limitados p.ej. por AA y TT, pero según la invención son apropiados en el fondo todos los fragmentos dsRNA que sean homólogos de la secuencia diana.

En la figura 1 se representa el cDNA de hebra simple del factor de crecimiento TGFbeta-1 (SEQ ID NO 1), en la que todos los fragmentos de la forma AA-N19-TC y AA-N19-GC se han destacado visualmente. En la figura 2 se representan estos fragmentos (región diana) junto con las correspondientes hebras simples de RNA homólogas (RNA sentido) y complementarias (RNA antisentido). Se representan los RNA de hebra simple que están modificados en el extremo 3' con dos restos desoxitimidina (dt). La hibridación de dos RNA de hebra simple complementarios da lugar al dsRNA con extremos 3' con saledizos, formados en cada caso por dos restos 2'-desoxi-timidina.

El gen del factor de crecimiento TGFbeta-1 pertenece a los genes diana preferidos de los oligorribonucleótidos de la invención.

En la figura 3 se representa el cDNA de hebra simple del gen Sonic Hedgehog (SEQ ID NO 20).

En la figura 4 se representa el cDNA de hebra simple del receptor de andrógenos (SEQ ID NO 21).

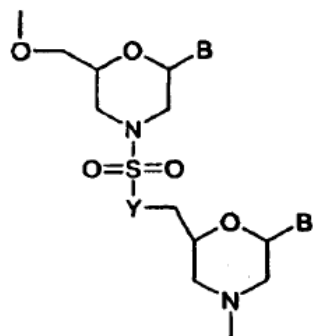
En la figura 5 se representa el cDNA de hebra simple del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (SEQ ID NO 22).

Los oligorribonucleótidos de la invención podrían integrarse también con ventaja en vectores de expresión, en especial en aquellos que producen la expresión de los oligorribonucleótidos en células de mamíferos. De este modo, incluso en caso de degradación intracelular de los oligorribonucleótidos, se podría conseguir la inhibición estable de la expresión del gen diana, ya que gracias a la síntesis apoyada en el vector se continuarían suministrando constantemente los oligorribonucleótidos. En un vector pueden integrarse una o más copias de un dsRNA, pero además en cada caso una o más copias de dos o más dsRNA distintos. Los sistemas de vectores apropiados se han descrito p.ej. en Brummelkamp y col. (lugar citado). Son preferidos los vectores de expresión de mamíferos, en especial los que contienen un promotor H1-RNA de polimerasa III y de 5 a 9 de los llamados bucles (loops), formados por un dsRNA de la invención y una secuencia de igual longitud, complementaria inversa del dsRNA de la invención y que actúa como espaciador, y una señal de terminación de 5 restos timidina consecutivos. Los vectores contienen, pues, de 5 a 9 copias de la molécula de dsRNA en cuestión. Pueden ser en este caso los dsRNA específicos de 1 gen diana, o los dsRNA específicos de varios genes diana distintos.

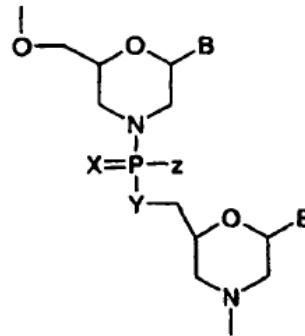
Los oligorribonucleótidos de la invención pueden estar presentes en forma de oligorribonucleótidos sin modificar. Pero serán con preferencia oligorribonucleótidos modificados químicamente a nivel de los restos azúcar, de las nucleobases, de los grupos fosfato y/o del esqueleto intercalado entre ellos, por ejemplo para aumentar la estabilidad de los oligorribonucleótidos en formulaciones cosméticas o dermatológicas y/o en la piel, p.ej. contra la degradación nucleolítica, para mejorar la penetración de los oligorribonucleótidos en la piel y las células, para influir positivamente en la eficacia de los oligorribonucleótidos y/o para mejorar la afinidad con los fragmentos de secuencias a hibridar.

Son preferidos los oligorribonucleótidos, en los que se han reemplazado uno o más grupos fosfato por grupos fosfotioato, metilfosfonato y/o fosforamidoato, p.ej. grupos N3'→P5'-fosforamidoato. Son especialmente preferidos los oligorribonucleótidos en los que se han reemplazado los grupos fosfato por grupos fosfotioato. Se pueden haber modificado uno o más grupos fosfato del oligorribonucleótido. En caso de modificación parcial se modifican con preferencia los grupos que ocupan una posición terminal, pero son especialmente preferidos los oligorribonucleótidos en los que se han modificado todos los grupos fosfato. Esto se aplica también de modo conveniente a las modificaciones que se describen a continuación.

Las modificaciones preferidas de los restos azúcar engloban el reemplazo de uno o varios restos ribosa del oligorribonucleótido por anillos morfolina (oligorribonucleótidos de morfolina) o por aminoácidos (oligorribonucleótidos peptídicos). Con preferencia se reemplaza la totalidad de los restos ribosa del oligorribonucleótido por restos aminoácido y, en especial, por restos morfolina.



fórmula 1



fórmula 2

- 5 Son especialmente preferidos los oligorribonucleótidos morfolínicos, en los que los restos morfolina están unidos entre sí a través de grupos sulfonilo o, con preferencia, fosforilo, tal como se representa en las figuras 1 y 2.
- 10 B significa una base purina o pirimidina modificada o sin modificar, significa con preferencia adenina, citosina, guanina o uracilo;
- X significa O o S, con preferencia O, Y significa O o N-CH₃, con preferencia O,
- 15 Z significa alquilo, O-alquilo, S-alquilo, NH₂, NH(alquilo), NH(O-alquilo), N(alquilo)₂, N(alquilo)(O-alquilo), con preferencia N(alquilo)₂, en la que alquilo significa grupos alquilo lineales o ramificados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 3 y con preferencia especial 1 ó 2.
- En las fórmulas 1 y 2 se representa en cada caso solamente un fragmento de una cadena de oligorribonucleótido.
- 20 Son muy especialmente preferidos los oligorribonucleótidos de morfolina, cuyos restos morfolina están unidos entre sí mediante grupos fosforilo, tal como se representa en la fórmula 2, en la que X significa O, Y significa O y Z significa N(CH₃)₂.
- 25 Los restos ribosa pueden modificarse además con restos amino, por ejemplo NH₂, flúor, alquilo u O-alquilo, por ejemplo OCH₃, siendo especialmente preferidos los oligorribonucleótidos modificados en posición 2'. Las modificaciones ilustrativas son las modificaciones 2'-flúor-, 2'-alquilo, 2'-O-alquilo, 2'-O-metoxietilo, los derivados 5'-palmitato y 2'-O-metilribonucleótidos.
- 30 La modificación de los nucleótidos del dsRNA contrarresta en la célula la activación de la proteína-quinasa PKR, que depende del RNA de doble hebra. De este modo se evita la inhibición inespecífica de la traducción. A tal fin es especialmente idónea en particular la sustitución por lo menos de un grupo 2'-hidroxilo de los nucleótidos del dsRNA por un grupo 2'-amino o 2'-metilo. Puede reemplazarse también por lo menos un nucleótido de por lo menos una hebra del dsRNA por un nucleótido denominado "bloqueado", que contenga un anillo azúcar modificado químicamente. Una modificación preferida del anillo azúcar es el puente 2'-O,4'-C-metileno. Es preferido el dsRNA que
- 35 tenga varios "nucleótidos bloqueados".
- Si no se indica otra cosa, alquilo significa con preferencia grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos de 1 a 30 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 20, con preferencia especial de 1 a 10 y con preferencia muy especial de 1 a 6. Los restos ramificados y cíclicos tienen por naturaleza por lo menos 3 átomos de carbono, siendo preferidos los restos cíclicos que tengan por lo menos 5 átomos de carbono y en especial por lo menos 6.
- 40 Pueden emplearse también los oligorribonucleótidos que contienen α-nucleósidos.

Las modificaciones apropiadas de bases se han descrito p.ej. en los documentos US-6,187 578 y WO 99/53101 a los que se remite explícitamente. Ha demostrado ser ventajosa la modificación de una o más pirimidinas de la posición 5 con I, Br, Cl, NH₃ y N3.

5 La síntesis de oligorribonucleótidos modificados y no modificados así como otras posibilidades adecuadas de modificación se han descrito en la bibliografía técnica. Por otro lado, muchas empresas ofrecen la obtención de oligorribonucleótidos modificados y no modificados como servicio a los clientes, por ejemplo las empresas Dharmacon, 1376 Miners Drive # 101, Lafayette, CO 80026, EE.UU.; Xeragon Inc.; Genset Oligos y Ambion. Además, la obtención de oligorribonucleótidos se ha descrito en la patente US 5,986,084.

10 Para aumentar la estabilidad y/o la penetración pueden emplearse también los oligorribonucleótidos en forma encapsulada, por ejemplo encapsulada en liposomas. Por otro lado pueden estabilizarse con la adición de ciclodextrinas.

15 Las ciclodextrinas se denominan también cicloamilosas y cicloglucanos. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por eslabones glucosa enlazados en forma α -1,4. Por lo general están unidos entre sí de seis a ocho eslabones glucosa (α -, β o γ -ciclodextrina). Las ciclodextrinas se obtiene a partir de almidones por acción del *Bacillus macerans*. Tienen una cavidad interior hidrófoba y una cara exterior hidrófila. Según la invención son idóneas no solo las ciclodextrinas propiamente dichas, en especial la α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina, sino también sus derivados.

20 Según la invención, la o las ciclodextrinas se emplean en las composiciones cosméticas y dermatológicas con preferencia en una concentración del 0,0005 al 20,0 % en peso, en especial del 0,01 al 10 % en peso y con preferencia especial en una concentración del 0,1 al 5,0 % en peso.

25 Es ventajoso según la invención el uso de ciclodextrinas sustituidas nativas, polares y/o no polares. Pertenecen a ellas con preferencia, pero no de modo excluyente, la metil- y en especial la metil- β -ciclodextrina aleatoria, las etil- y las hidroxipropil-ciclodextrinas, por ejemplo la hidroxipropil- β -ciclodextrina y la hidroxipropil- β -ciclodextrina. Los tipos de ciclodextrina especialmente preferidos según la invención son la γ -ciclodextrina y la hidroxipropil- β -ciclo-dextrina.

30 Los liposomas pueden obtenerse de modo de por sí conocido empleando fosfolípidos naturales, p.ej. la fosfatidilcolina de huevos, granos de soja, etc., o fosfolípidos sintéticos (véase G. Betageri (coordinador), "Liposome Drug Delivery Systems", Lancaster Technomic Publishing Company 1993; Gregoriadis (coordinador), "Liposome Technology", CRC Press). Los procedimientos y materiales preferidos para la obtención de los liposomas se han descrito en WO 99/24018.

35 Los oligorribonucleótidos de doble hebra pueden modificarse además para contrarrestar la disociación en dos hebras individuales, por ejemplo mediante uno o más enlaces covalentes, coordinados o iónicos. Sin embargo son preferidos los oligorribonucleótidos que no tengan este tipo de modificación.

40 Los nucleótidos de las moléculas de RNA pueden englobar además a nucleótidos "no estándar", p.ej. los nucleótidos o desoxirribonucleótidos que no son de origen natural.

45 Según la invención son preferidos los oligorribonucleótidos, que inhiben la expresión del gen diana en cuestión, por comparación con las células no tratadas, por lo menos en un 40 %, con preferencia por lo menos en un 60 %, con preferencia especial por lo menos en un 80 % y con preferencia muy especial por lo menos en un 85 %. Si fuera necesario, para medir la inhibición se inducirá oportunamente la expresión del gen diana en las células. Para determinar la eficacia de los oligorribonucleótidos de la invención se emplean con preferencia células tumorales de la línea HeLaS3. Se insertan los oligorribonucleótidos en las células y después, eventualmente después de inducir la expresión del gen diana, se determina la proporción de expresión del gen diana en estas células y se compara con la expresión que se observa en las células a las que no se haya transferido el oligorribonucleótido en cuestión. Las condiciones exactas de la medición de la inhibición se describen en el ejemplo 1.

50 Los oligorribonucleótidos de la invención y sus sales son idóneos en especial como componente eficaz de composiciones farmacéuticas y cosméticas, en especial las destinadas al uso tópico.

55 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que, después de aplicar las composiciones sobre el cuero cabelludo o la piel, los oligorribonucleótidos inhiben la expresión de los genes, que producen la inhibición de la fase de crecimiento del folículo capilar, y, de este modo, intensifican o reducen el crecimiento capilar sin efectos secundarios, es decir, permiten un tratamiento y profilaxis eficaces del crecimiento precario (caída del pelo, miniaturización del pelo) del pelo del cuero cabelludo y del cuerpo, sin presentar los inconvenientes del estado de la técnica. Se supone que esta acción debe atribuirse a que los oligorribonucleótidos de la invención se absorben en las células del folículo capilar e inducen a nivel intracelular la degradación de los mRNA de dichos genes, pero todavía no se conoce con

60

detalle el mecanismo de esta cascada de reacciones. Los oligorribonucleótidos son, pues, idóneos en especial para iniciar la degradación del mRNA de las proteínas o enzimas que inhiben el crecimiento del pelo y para inhibir la expresión de las proteínas o enzimas que inhiben el crecimiento del pelo del cuero cabelludo o de la piel, en especial en las células del folículo capilar.

5 Las composiciones de la invención pueden contener además uno o varios oligorribonucleótidos que inhiban la expresión de la proteína-quinasa PKR y, de este modo, contrarresten la inhibición inespecífica de la traducción.

10 Las composiciones farmacéuticas o cosméticas de la invención contienen con preferencia del 0,00001 al 10 % en peso del o de los oligorribonucleótidos de la invención, con preferencia especial del 0,0003 al 3 % en peso y con preferencia muy especial del 0,01 al 1,0 % en peso, porcentaje referido al peso total de la composición. En caso de emplear oligorribonucleótidos integrados en vectores, entonces las cantidades recién indicadas se referirán al peso de los oligorribonucleótidos integrados en el vector, sin considerar el peso del vector propiamente dicho.

15 Según la invención son preferidas aquellas composiciones que contienen exclusivamente aquellos oligorribonucleótidos que inhiben la expresión de uno o de varios de los genes mencionados anteriormente, es decir, de los genes que inhiben el ciclo del cabello y eventualmente de la proteína-quinasa PKR, y en especial de los genes mencionados anteriormente. Las composiciones de la invención pueden contener uno o con preferencia varios oligorribonucleótidos. Estos pueden ser oligorribonucleótidos que inhiben la expresión de varias proteínas o enzimas distintas que inhiben el ciclo del cabello, pero pueden emplearse también mezclas de oligorribonucleótidos que tienen como objetivo diferentes regiones de la secuencia de un gen único o de un mRNA único de una proteína o enzima que inhiba el ciclo del cabello. Son preferidas las composiciones que contienen de 1 a 5 oligorribonucleótidos distintos y en especial de 1 a 3. No son deseables las mezclas de oligorribonucleótidos, aparte de inhibir las proteínas o enzimas ya mencionadas que inhiben el ciclo del cabello y eventualmente a la proteína-quinasa PKR, inhiban también de modo inespecífico la actividad de otro gran número de proteínas de la piel o del cabello, porque en la práctica es imposible controlar estos efectos secundarios. Se entiende por proteínas de la piel o del cabello las proteínas que se expresan en la piel o en el folículo capilar. Son especialmente preferidas las composiciones que contienen uno o más oligorribonucleótidos que inhiben la expresión de uno o más factores TGFbeta.

30 Los oligorribonucleótidos y composiciones son idóneos para el tratamiento y la profilaxis de síntomas degenerativos o deficitarios de la piel y de estructuras alojadas en la piel, por ejemplo glándulas, achacables a la edad o a factores medioambientales, en especial los síntomas antes descritos. Son idóneas para el tratamiento cosmético y terapéutico de estados degenerativos del folículo capilar, provocados por factores endógenos y exógenos, como son los trastornos de irrigación sanguínea, el deficiente abastecimiento de energía de las raíces del pelo y, en especial, por factores hormonales.

40 Las composiciones de la invención pueden prevenir los daños del folículo capilar y eliminar de modo duradero los daños ya existentes, sin riesgo de efectos secundarios. Para determinar la eficacia de los oligorribonucleótidos de la invención puede emplearse por ejemplo el procedimiento descrito en el documento WO 02/053773.

Los oligorribonucleótidos y composiciones son apropiados para la profilaxis y el tratamiento de la caída del pelo, la miniaturización de los folículos capilares, del pelo que cada vez es más fino, de los síntomas de despigmentación del cabello y de las alteraciones distróficas de las raíces del pelo.

45 Debido a su acción profiláctica, los oligorribonucleótidos y composiciones de la invención son también especialmente indicados para el cuidado del cabello, del cuero cabelludo y de la piel.

50 Las composiciones de la invención son también adecuadas para el tratamiento de las deficiencias del folículo capilar provocadas por un abastecimiento insuficiente de nutrientes y/o de oxígeno, p.ej. debido a la reducción achacable a la edad de los vasos capilares perifoliculares y de los bucles capilares existentes en la papila folicular.

Las composiciones de la invención son indicadas para el uso cosmético y terapéutico, es decir, en especial para el uso dermatológico.

55 Se entiende por cuidado cosmético de la piel ante todo que se intensifica o se restablece la función natural de la piel o del cuero cabelludo como barrera contra los factores medioambientales (p.ej. suciedad, productos químicos, microorganismos) y contra la pérdida de sustancias intrínsecas del organismo (p.ej. agua, grasas naturales, electrolitos). Si esta función sufre un trastorno, entonces puede ocurrir una mayor resorción de sustancias tóxicas o alérgicas o el ataque de microorganismos y, como consecuencia, pueden surgir reacciones cutáneas tóxicas o alérgicas. El objetivo del cuidado de la piel es además compensar la pérdida de agua y de grasas que sufre la piel debido a los lavados diarios. Esto es importante precisamente cuando el poder regenerador natural resulta insuficiente. Además,

60

los productos del cuidado cutáneo deben protegernos de los factores medioambientales, en especial del sol y del viento.

5 Las composiciones de la invención destinadas a la aplicación cosmética contiene, pues, con preferencia aquellos componentes que sean idóneos para los fines mencionados. Los expertos ya conocen estas sustancias. Pueden incorporarse, por ejemplo, uno o más oligorribonucleótidos a las formulaciones cosméticas y dermatológicas habituales, que se presentan en diversas formas.

10 Para su aplicación, las formulaciones de la invención se extienden con preferencia directamente sobre el cuero cabelludo o la piel del cuerpo, a saber, del modo ya conocido para productos de este tipo, por ejemplo dos veces al día.

15 Son idóneas p.ej. las soluciones, los geles, los ungüentos, las suspensiones o las emulsiones, por ejemplo las cremas o las lociones que contienen los ingredientes activos de la invención.

20 Según una forma especialmente preferida de ejecución, las composiciones de la invención destinadas al uso cosmético se presentan en forma de productos de tratamiento capilar, en especial aquellos que permanecen en el pelo o se emplean con un período de acción prolongado. De este modo, los ingredientes activos alcanzan el cuero cabelludo o penetran hacia las raíces del cabello. Los productos de tratamiento capilar, que están en contacto con la piel y el pelo durante poco tiempo, p.ej. los champús, pueden contener por ejemplo cantidades mayores de los ingredientes activos.

25 Los productos de tratamiento capilar son por ejemplo los detergentes capilares, los productos de higiene capilar, por ejemplo lociones capilares, productos de peluquería, enjuagues capilares, tratamientos capilares, envoltorios de tratamiento, fijapelos, por ejemplo fijapelos de tipo espuma, esprays para el pelo, gomina, productos para el moldeado (permanente) del cabello y tintes para el cabello.

30 Es también especialmente preferido el uso de los oligorribonucleótidos descritos en formulaciones que no estén previstas ante todo para el tratamiento del cabello. Pueden ser todas las formulaciones cosméticas y/o dermatológicas imaginables.

35 Lo mismo se diga de las formulaciones de cuidado de la piel, que son apropiadas para la aplicación a la cara, a las piernas o a cualquier parte del cuerpo, en la que se considere molesto el crecimiento del pelo o vello. Para tal fin, en una forma especialmente preferida de ejecución, las composiciones de la invención destinadas a la aplicación cosmética están presentes en forma de emulsión, p.ej. en forma de crema, loción o leche cosmética. Además de los oligorribonucleótidos mencionados pueden contener otros componentes, p.ej. grasas, aceites, ceras y/u otros compuestos grasos, así como agua y uno o más emulsionantes, elegidos entre los que se emplean habitualmente para este tipo de formulaciones.

40 Las emulsiones suelen contener una fase lípida o aceitosa, una fase acuosa y con preferencia además uno o varios emulsionantes. Son especialmente preferidas las composiciones, que contienen además uno o varios hidrocoloides.

45 Las composiciones de la invención contienen con preferencia del 0,001 al 35 % en peso de emulsionante, con preferencia especial del 2 al 15 % en peso; del 0,001 al 45 % en peso de lípidos, con preferencia especial del 10 al 25 % en peso y del 10 al 95 % en peso de agua, con preferencia especial del 60 al 90 % en peso.

50 La omisión de uno solo de los componentes individuales perjudica las propiedades singulares de la composición total. Por lo tanto, todos los ingredientes indicados de las formulaciones de la invención son estrictamente necesarios para llevar a la práctica la invención.

55 Las formulaciones cosméticas de la invención pueden contener los auxiliares empleados habitualmente en tales formulaciones, p.ej. conservantes, bactericidas, sustancias desodorantes, antitranspirantes, repelentes de insectos, vitaminas, agentes que impiden la espumación, colorantes, pigmentos de efecto colorante, espesantes, sustancias suavizantes, sustancias humectantes y/o hidratantes, grasas, aceites, ceras y otros ingredientes de las formulaciones cosméticas, como son alcoholes, polioles polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona, antioxidantes y en especial absorbentes UV.

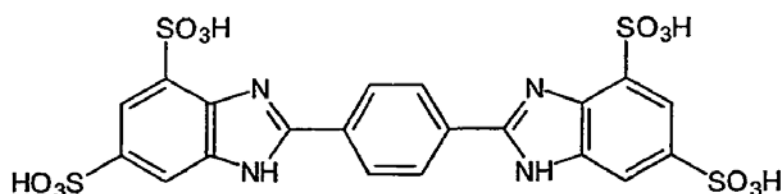
60 De modo ventajoso, las formulaciones de la invención pueden contener además sustancias que absorban la radiación UV de la región UVB, situándose la cantidad total de las sustancias filtro p.ej. entre el 0,1 % en peso y el 30 % en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 10 % en peso, en especial entre el 1,0 y el 6,0 % en peso, porcentaje referido al peso total de las formulaciones, con el fin de fabricar formulaciones cosméticas que protejan el cabello o

la piel de todas las regiones de la radiación ultravioleta. Pueden utilizarse también como sustancias de protección solar para el cabello.

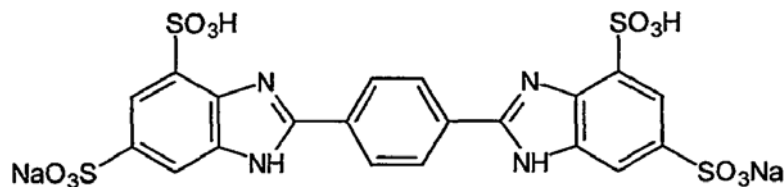
5 Las sustancias filtro UV-A ventajosas en el sentido de la presente invención son los derivados de dibenzoilmetano, en especial el 4-(tert-butil)-4'-metoxidibenzoilmetano (CAS nº 70356-09-1), que la empresa Givaudan suministra con el nombre comercial de Parsol[®] 1789 y Merck con el nombre comercial de Eusolex[®] 9020.

10 Son sustancias filtro de protección a luz ventajosas según la invención aquellas sustancias que absorben la radiación UV de la región UV-A y/o UV-B, situándose la cantidad total de las sustancias filtro p.ej. entre el 0,1 % en peso y el 30 % en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 20 % en peso, en especial entre el 1,0 y el 15,0 % en peso, porcentaje referido al peso total de las formulaciones, con el fin de fabricar formulaciones cosméticas que protejan el cabello o la piel de todas las regiones de la radiación ultravioleta. Pueden utilizarse también como sustancias de protección solar para el cabello o para la piel.

15 Otras sustancias filtro UV-A ventajosas son el ácido fenileno-1,4-bis(2-bencimidazol)-3,3',5,5'-tetrasulfónico:

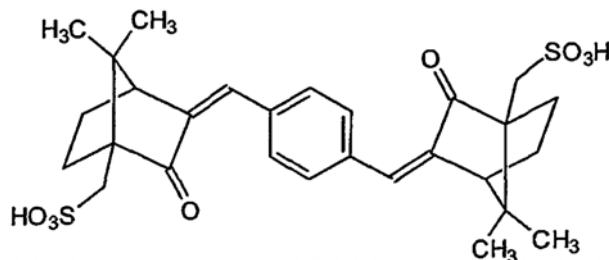


20 y sus sales, en especial sus sales sódica, potásica o de trietanolamonio, en especial la sal disódica del ácido fenileno-1,4-bis(2-bencimidazol)-3,3',5,5'-tetrasulfónico



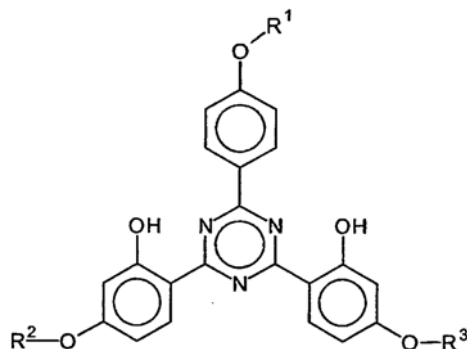
25 cuya denominación INCI es bisimidazolato y que, por ejemplo, la empresa Haarmann & Reimer suministra con el nombre comercial de Neo Heliopan AP.

30 Son también ventajosos el 1,4-di-(2-oxo-10-sulfo-3-bornilidenometil)-benceno y sus sales (en especial los correspondientes compuestos 10-sulfato, en especial las correspondientes sales sódica, potásica o de trietanolamonio), que también se denomina ácido benceno-1,4-(2-oxo-3-bornilideno-metil-10-sulfónico) y se caracteriza por tener la estructura siguiente:



35 Las sustancias filtro UV ventajosas en el sentido de la presente invención son también los llamados filtros de banda ancha, es decir, sustancias filtro que absorben tanto la radiación UV-A como la UV-B.

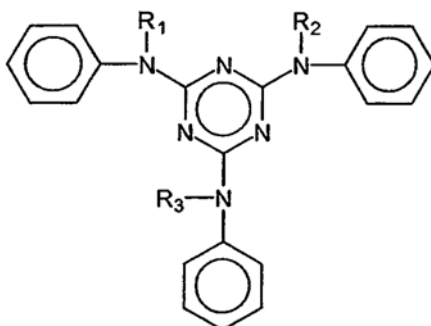
Las sustancias filtro de banda ancha ventajosas son por ejemplo los derivados de bis-resorcilntriazina que tienen la estructura siguiente:



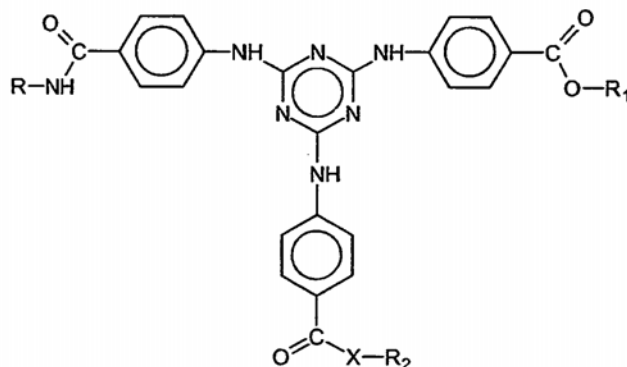
en la que R^1 , R^2 y R^3 , con independencia entre sí, se eligen entre el grupo de los grupos alquilo ramificados y no ramificados, de 1 a 10 átomos de carbono, o bien significan un átomo de hidrógeno individual. Son especialmente preferidas la 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxil]-fenil]-6-(metoxifenil)-1,3,5-triazina (nombre INCI: aniso-triazina),

- 5 que la empresa CIBA-Chemikalien GmbH suministra con el nombre comercial de Tinosorb[®] S y el 4,4',4''-(1,3,5-triazina-2,4,6-triil-triimino)-tris-benzoato de tris(2-etilhexilo), sinónimo: 2,4,6-tris-[anilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)]-1,3,5-tri-azina (INCI: octil-triazona), que la empresa BASF Aktiengesellschaft suministra con el nombre comercial de UVINUL[®] T 150.

- 10 También otras sustancias filtro UV, que tienen el motivo estructural



son sustancias filtro UV ventajosas en el sentido de la presente invención, por ejemplo los derivados de s-triazina descritos en el documento de publicación de patente europea EP-570 838 A1, cuya estructura química se ajusta a la fórmula genérica

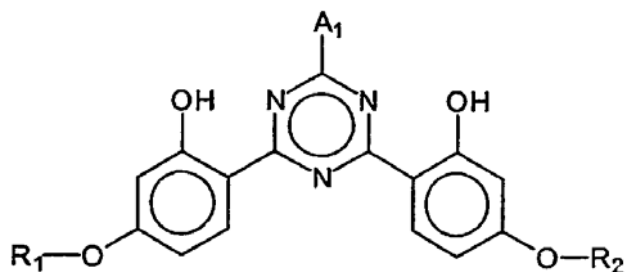


- 15 en la que

Rsignifica un resto alquilo C_1 - C_{18} ramificado o sin ramificar, un resto cicloalquilo C_5 - C_{12} , eventualmente sustituido por uno o varios grupos alquilo C_1 - C_4 ,
Xsignifica un átomo de oxígeno o un grupo NH,

que a continuación se denominará también dioctilbutilamidotriazona (nombre INCI: dioctilbutilamidotriazona) y la empresa Sigma 3V suministra con el nombre comercial de UVASORB HEB.

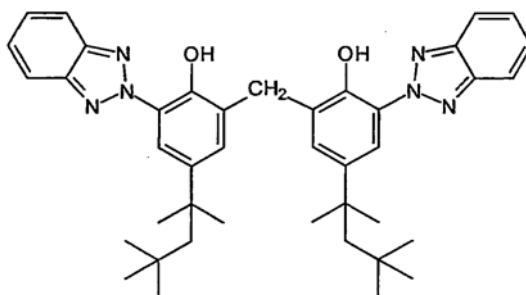
5 En el documento de publicación de patente europea 775 698 se describen derivados de bis-resorcinitriazina de uso preferido, cuya estructura química se ajusta a la fórmula genérica



en la que R₁, R₂ y A₁ representan a los restos orgánicos más diversos.

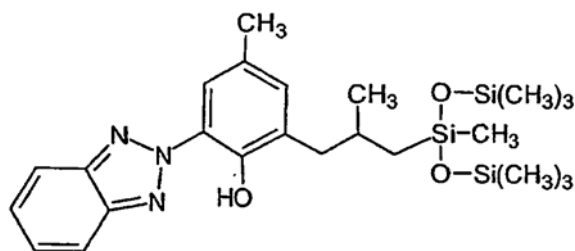
10 Son también ventajosas en el sentido de la invención la sal sódica de la 2,4-bis-[[4-(3-sulfonato)-2-hidroxi-propiloxi]-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-(3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-(2-metoxietil-carboxil)-fenilamino]-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-(3-(2-propiloxi)-2-hidroxi-propiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-[4-(2-etil-carboxil)-fenilamino]-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-(2-etil-hexiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(1-metil-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-tris(trimetilsiloxi-sililpropiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, la 2,4-bis-[[4-(2"-metilpropeniloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina y la 2,4-bis-[[4-(1',1',1',3',5',5',5'-heptametilsiloxi-2"-metilpropiloxi)-2-hidroxi]-fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.

Otro filtro de banda ancha ventajoso en el sentido de la presente invención es el 2,2'-metileno-bis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol), que se caracteriza por la fórmula estructural química:



20 y la empresa CIBA-Chemikalien GmbH suministra con el nombre comercial de Tinosorb[®] M.

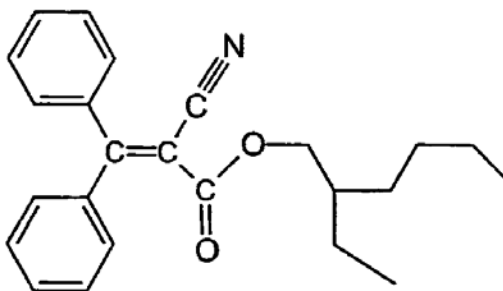
25 Es también ventajoso en el sentido de la presente invención el 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-[2-metil-3-[1,3,3,3-tetrametil-1-[(trimetilsilil)oxi]disiloxani]propil]-fenol (CAS n° 155633-54-8), cuya denominación INCI es drometrisol-trisiloxano, que se caracteriza por la fórmula estructural química:



Las sustancias filtro UV-B y/o de filtro de banda ancha pueden ser solubles en aceite o solubles en agua. Las sustancias filtro UV-B y/o filtro de banda ancha solubles en aceite, ventajosas, son p.ej. los derivados de 3-bencilidenoalcanfor, con preferencia el 3-(4-metilbencilideno)alcanfor, el 3-bencilidenoalcanfor; los derivados del ácido 4-aminobenzoico, con preferencia el 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo y el 4-(dimetilamino)-benzoato de amilo; la 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina; los ésteres del ácido benzalmalónico, sobre todo el 4-metoxibenzalmalonato de di(2-etilhexilo); los ésteres del ácido cinámico, con preferencia el 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo, el 4-metoxicinamato de isopentilo; los derivados de la benzofenona, con preferencia la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, la 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metil-benzofenona, la 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; también los filtros UV fijados sobre polímeros.

Las sustancias filtro UV-B y/o filtro de banda ancha solubles en agua ventajosas son, por ejemplo: las sales del ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, por ejemplo la sal sódica, potásica o de trietanolamonio, así como el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico propiamente dicho; los derivados ácido sulfónico del 3-bencilidenoalcanfor, p.ej. el ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenometil)bencenosulfónico, el ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilidenometil)sulfónico y sus sales.

Otra sustancia filtro de protección solar que puede emplearse con ventaja según la invención es el 2-ciano-3,3-difenilacrilato de etilhexilo (octocrileno), que suministra la empresa BASF con el nombre comercial de Uvinul® N 539 y se caracteriza por la estructura siguiente:



Puede ser también de una ventaja muy considerable en las formulaciones de la presente invención el uso de sustancias filtro UV poliméricas o fijadas sobre polímeros, en especial las descritas en el documento WO-A-92/20690.

Puede ser también ventajoso según la invención incorporar otros filtros UV-A y/o UV-B a las formulaciones cosméticas o dermatológicas, por ejemplo determinados derivados de ácido salicílico, como son el salicilato de 4-isopropilbencilo, el salicilato de 2-etilhexilo (= salicilato de octilo), el salicilato de homomentilo.

La lista de los filtros UV mencionados, que pueden emplearse en el sentido de la presente invención, no debe tomarse obviamente como limitante.

Las composiciones de la invención pueden contener además antioxidantes que protejan la formulación cosmética propiamente dicha o que protejan los ingredientes de las formulaciones cosméticas de procesos oxidantes perjudiciales.

Los antioxidantes se eligen con ventaja entre el grupo formado por los aminoácidos (p.ej. glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, los imidazoles (p.ej. ácido urocánico) y sus derivados, los péptidos, p.ej. D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (p.ej. anserina), los carotinoides, las carotinas (p.ej. α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, la aurotioglucosa, el propiltiouracilo y otros tioles (p.ej. la tiorredoxina, la glutatióna, la cisteína, la cistina, la cistamina y sus ésteres de glucosilo, de N-acetilo, de metilo, de etilo, de propilo, de amilo, de butilo y de laurilo, de palmitoilo, de oleilo, de γ -linoleilo, de colesterilo y de glicerilo) así como sus sales, el tiodipropionato de dilaurilo, el tiodipropionato de diestearilo, el ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), así como los compuestos sulfoximina (p.ej. la butioninasulfoximina, la homocisteinasulfoximina, la butioninasulfona, la penta-, hexa-, heptationinasulfoximina) en dosificaciones muy pequeñas y compatibles (p.ej. de pmoles a μ moles/kg), también quelantes (de metales) (p.ej. los ácidos α -hidroxigrasos, el ácido palmítico, el ácido fítico, la lactoferrina), los α -hidroxiácidos (p.ej. el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido málico), el ácido húmico, los ácidos biliares, los extractos biliares, la bilirrubina, la biliverdina, el EDTA, el EGTA y sus derivados, los ácidos grasos insaturados y sus derivados (p.ej. el ácido γ -linoléico, el ácido linoleico, el ácido oleico), el ácido fólico y sus derivados, la ubiquinona y el ubiquinol y sus derivados, la vitamina C y sus derivados (p.ej. el palmitato de ascorbilo, el ascorbilfosfato de Mg, el acetato de ascorbilo), los tocoferoles y

- 5 derivados (p.ej. el acetato de la vitamina E), la vitamina A y sus derivados (el palmitato de la vitamina A) así como el benzoato de coniferilo de la resina de benjuí, el ácido rutínico y sus derivados, el ácido ferulánico y sus derivados, el butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol, el ácido nordihidroguayarresínico, el ácido nordihidroguayarético, la trihidrobutirofenona, el ácido úrico y sus derivados, la manosa y sus derivados, el cinc y sus derivados (p. ej. el ZnO, el ZnSO₄), el selenio y sus derivados (p.ej. la metionina de selenio), el estilbena y sus derivados (p.ej. el óxido de estilbena, el óxido de transestilbena) y los derivados idóneos según la invención (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de estas sustancias activas.
- 10 La cantidad de antioxidantes (uno o más compuestos) en las formulaciones se sitúa con ventaja entre el 0,001 y el 30 % en peso, con preferencia especial entre el 0,05 y el 20 % en peso, en especial entre el 0,1 y el 10 % en peso, porcentaje referido al peso total de la formulación.
- 15 En el supuesto de que el o los antioxidantes sean la vitamina A y/o sus derivados, o bien caroteno o sus derivados, es ventajoso elegir sus concentraciones dentro del intervalo del 0,001 al 10 % en peso, porcentaje referido al peso total de la formulación.
- 20 En el supuesto de que el o los antioxidantes sean la vitamina E y/o sus derivados, es ventajoso elegir sus concentraciones dentro del intervalo del 0,001 al 10 % en peso, porcentaje referido al peso total de la formulación.
- 25 Las formulaciones cosméticas y dermatológicas de la invención contienen también con ventaja pigmentos inorgánicos basados en óxidos metálicos y/u otros compuestos metálicos difícilmente solubles en agua o insolubles en ella, en especial óxidos de titanio (TiO₂), de cinc (ZnO), de hierro (p.ej. Fe₂O₃), de circonio (ZrO₂), de silicio (SiO₂), de manganeso (p.ej. MnO), de aluminio (Al₂O₃), de cerio (p.ej. Ce₂O₃), los óxidos mixtos de los metales correspondientes así como las mezclas de tales óxidos. Con preferencia especial son pigmentos basados en TiO₂.
- 30 Los pigmentos inorgánicos están presentes según la invención en forma hidrófoba, es decir, que han recibido un tratamiento superficial repelente del agua. Este tratamiento superficial puede consistir en que los pigmentos se dotan de una fina capa hidrófoba por procedimientos de por sí conocidos.
- 35 Un procedimiento de este tipo consiste por ejemplo en generar la capa superficial hidrófoba con arreglo a esta reacción:

$$n \text{TiO}_2 + m (\text{RO})_3\text{Si-R}' \rightarrow n \text{TiO}_2 \text{ (tratado superfic.)}$$
- n y m son parámetros estequiométricos que pueden utilizarse de modo discrecional, R y R' son los restos orgánicos deseados. Son ventajosos por ejemplo los pigmentos que han recibido tratamiento hidrófobo similar al descrito en el documento DE-OS 33 14 742.
- 40 Los pigmentos TiO₂ ventajosos son por ejemplo los suministrados por la empresa TAYCA con el nombre comercial de MT 100 T, por la empresa Kemira con el nombre comercial de M 160 o por la empresa Degussa con el nombre comercial de T 805.
- 45 Otras sustancias activas ventajosas en el sentido de la presente invención son las sustancias activas naturales y/o sus derivados, p.ej. el ácido alfa-lipónico, el fitoeno, la D-biotina, la coenzima Q10, la alfa-glucosilrutina, la carnitina, la carnosina, los isoflavonoides naturales y/o sintéticos, la cretina, la taurina y/o la beta-alanina.
- 50 Las formulaciones de la invención, en el supuesto que tengan que incorporarse sólidos, por ejemplo micropigmentos inorgánicos, a las formulaciones de la invención, pueden contener también tensioactivos aniónicos, no iónicos y/o anfóteros. Los tensioactivos son sustancias anfífilas, que pueden disolver sustancias orgánicas no polares en agua.
- 55 La porción hidrófila de la molécula del tensioactivo suele estar formada por grupos funcionales polares, por ejemplo -COO-, -OSO₃²⁻, -SO₃⁻, mientras que las porciones hidrófobas son por lo general restos hidrocarburo no polares. Los tensioactivos se clasifican en general con arreglo al tipo y carga y de porción hidrófila. Cabe distinguir entre cuatro grupos:
- 60 Los tensioactivos aniónicos normalmente presentan como grupos funcionales al carboxilato, sulfato o sulfonato. En solución acuosa y en medio ácido o neutro forman iones orgánicos cargados negativamente. Los tensioactivos catiónicos se caracterizan casi exclusivamente por la presencia de un grupo amonio cuaternario. En solución acuosa y en medio ácido o neutro forman iones orgánicos cargados positivamente. Los tensioactivos anfóteros contienen grupos aniónicos y también catiónicos y por ello se comportan en solución acuosa en función del pH como tensioactivos aniónicos o catiónicos. En medio muy ácido poseen carga positiva y en medio básico presentan carga negativa. En cambio, en pH neutro son zwitteriónicos, hecho que se ilustra con el ejemplo siguiente:

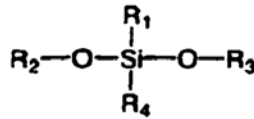
$$\text{pH} = 2 \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH X}$$

(X⁻ = cualquier anión, p.ej. Cl⁻)
 pH = 7 RNH₂ + H₂CH₂COO⁻
 pH = 12 RNHCH₂CH₂COO⁻ B⁺
 (B⁺ = cualquier catión, p.ej. Na⁺)

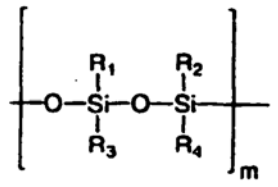
- 5 Los tensioactivos no iónicos típicos son las cadenas poliéter. Los tensioactivos no iónicos no forman iones en medio acuoso.
- 10 Los tensioactivos aniónicos que se emplean con ventaja son:
- 15 Los acilaminoácidos (y sus sales), por ejemplo (1) los acilglutamatos, por ejemplo el acilglutamato sódico, el di-TEA-palmitoilaspartato y el caprílico-cáprico-glutamato sódico; (2) los acilpéptidos, por ejemplo una proteína palmitoil-láctica hidrolizada, una cocoil-proteína de soja sódica hidrolizada y el cocoil-colágeno sódico-potásico hidrolizado; (3) los sarcosinatos, por ejemplo la miristoil-sarcosina, el TEA-lauroil-sarcosinato, el lauroilsarcosinato sódico y el cocoilsarcosinato sódico; (4) los tauratos, por ejemplo el lauroilaurato sódico y el metilcocoilaurato sódico; (5) los acil-lactilatos, por ejemplo el lauroil-lactilato y el caproil-lactilato; (6) los alaninatos;
- 20 Los ácidos carboxílicos y derivados, por ejemplo el ácido láurico, el estearato de aluminio, los alcanolatos de magnesio y el undecilenato de cinc; los ácidos éster-carboxílicos, por ejemplo el estearoil-lactilato cálcico, el laureth-6-citrato y el PEG-4-lauramidacarboxilato sódico; los ácidos éter-carboxílicos, por ejemplo el laureth-13-carboxilato sódico y el PEG-6-cocamida-carboxilato sódico;
- 25 Los ácidos carboxílicos, los ácidos éster-carboxílicos y los ácidos éter-carboxílicos contienen con preferencia de 1 a 50 átomos de carbono y en especial de 2 a 30;
- Los ésteres de ácidos fosfóricos y sus sales, por ejemplo el DEA-oleth-10-fosfato y dilaueth-4-fosfato;
- 30 Los ácidos sulfónicos y sus sales, por ejemplo (1) los acilisetionatos, p.ej. el cocoilisetionato sódico/amónico; (2) los alquilarilsulfonatos; (3) los alquilsulfonatos, por ejemplo el cocomonoglicérido-sulfato sódico, el (olefina C₁₂₋₁₄)-sulfonato sódico, el laurilsulfoacetato sódico y el PEG-3-cocamidossulfato magnésico; (4) los sulfosuccinatos, por ejemplo el sulfosuccinato de dioctilsodio; el laurethsulfosuccinato disódico, laurilsulfosuccinato disódico y el undecilenoamido-MEA-sulfosuccinato disódico;
- 35 Los ésteres de ácido sulfúrico, por ejemplo (1) los alquiletersulfatos, por ejemplo el laurethsulfato sódico, amónico, magnésico, de MIPA, de TIPA, el mirethsulfato sódico y el (pareth C₁₂₋₁₃)-sulfato sódico; (2) los alquilsulfatos, por ejemplo el laurilsulfato sódico, amónico o de TEA.
- 40 Los tensioactivos catiónicos que se emplean con ventaja son las alquilaminas, alquilimidazoles, las aminas etoxiladas y los tensioactivos cuaternarios, por ejemplo los esterquats.
- Los tensioactivos cuaternarios contienen por lo menos un átomo de N, que está unido mediante enlace covalente con 4 grupos alquilo o arilo. En función del pH, esto da lugar a una carga positiva.
- 45 Son ventajosas las alquibetaínas, las alquilamidopropilbetaínas y las alquil-amidopropilhidroxisulfaínas. Los tensioactivos catiónicos empleados según la invención pueden elegirse además con preferencia entre el grupo de los compuestos de amonio cuaternario, en especial los cloruros o bromuros de benciltrialquilamonio, por ejemplo el cloruro de benciltrialquilamonio, también las sales de alquiltrialquilamonio, por ejemplo el cloruro o el bromuro de cetiltrimetilamonio, los cloruros o bromuros de alquildimetilhidroxietilamonio, los cloruros o bromuros de dialquildimetilamonio, los étersulfatos de alquilamidetiltrimetilamonio, las sales de alquilpiridinio, por ejemplo el cloruro de lauril- o cetilpirimidinio, los derivados de imidazolina y los compuestos que tienen carácter catiónico, por ejemplo los óxidos de aminas, por ejemplo los óxidos de alquildimetilamina o los óxidos de alquilaminoetildimetilamina. Se emplean con ventaja en especial las sales de cetiltrimetilamonio.
- 50
- 55 Los tensioactivos anfóteros que se emplean con ventaja son (1) las acil-/dialquiletilenodiaminas, por ejemplo los acilanfoacetatos sódicos, los acilanfodipropionatos disódicos, los alquilanfodiacetatos disódicos, los acilanfohidroxipropilsulfonatos sódicos, los acilanfodiacetatos disódicos y los acilanfopropionatos sódicos; (2) los N-alquilaminoácidos, por ejemplo las aminopropilalquilglutamidas, los ácidos alquilaminopropiónicos, los alquilimidodipropionatos sódicos y el lauroanfocarboxiglicinato.
- 60 Los tensioactivos no iónicos que se emplean con ventaja son: (1) alcoholes; (2) alcanolamidas, por ejemplo las cocamidas MEA/DEN-MIPA; (3) los óxidos de mina, por ejemplo el óxido de cocoamidopropilamina; (4) los ésteres, formados por esterificación de ácidos carboxílicos con óxido de etileno, glicerina, sorbita u otros alcoholes; (5) los

- 5 éteres, por ejemplo los alcoholes etoxilados/propoxilados, los ésteres etoxilados/propoxilados, los ésteres de glicerina etoxilados/propoxilados, los ésteres de colesterol etoxilados/propoxilados, los ésteres triglicéridos etoxilados/propoxilados, la lanolina etoxilada/propoxilada, los polisiloxanos etoxilados/propoxilados, los POE-éteres propoxilados y los alquilpoliglucósidos, como son el laurilglucósido, el decilglucósido y el cocoglucósido; (6) los ésteres y éteres de sucrosa; (7) los ésteres de poliglicerina, los ésteres de diglicerina, los ésteres de monoglicerina; (8) los ésteres de metilglucosa, los ésteres de hidroxiaácidos.
- 10 Es también ventajoso el uso de una combinación de tensioactivos aniónicos y/o anfóteros con uno o varios tensioactivos no iónicos.
- 15 La sustancia tensioactiva puede estar presente en una concentración del 1 al 95 % en peso de las formulaciones de la invención, porcentaje referido al peso total de las formulaciones.
- 20 La fase lípida de las emulsiones cosméticas o dermatológicas de la invención puede elegirse con ventaja entre el siguiente grupo de sustancias:
- aceites minerales, ceras minerales
 - aceites, por ejemplo triglicéridos del ácido cáprico o caprílico, también aceites naturales, p.ej. el aceite de ricino;
 - grasas, ceras y otras sustancias grasas naturales o sintéticas, con preferencia los ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, p.ej. con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o los ésteres de alcoholes con ácidos alcanoicos de bajo número de C o con ácidos grasos;
 - alquilbenzoatos;
 - aceites de silicona, por ejemplo los dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos y sus formas mixtas.
- 25 La fase aceite de las emulsiones de la presente invención se elige con ventaja entre el grupo de los ésteres de los ácidos alcanoicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y los alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, entre el grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y de alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Estos aceites de tipo éster pueden elegirse con ventaja entre el grupo formado por el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de isopropilo, el oleato de isopropilo, el estearato de n-butilo, el laurato de n-hexilo, el oleato de n-decilo, el estearato de isoocilo, el estearato de isononilo, el isononanoato de isononilo, el palmitato de 2-etilhexilo, el laurato de 2-etilhexilo, el estearato de 2-hexildecilo, el palmitato de 2-octildodecilo, el oleato de oleílo, el erucato de oleílo, el oleato de erucilo, el erucato de erucilo y las mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, p.ej. el aceite de jojoba.
- 35 La fase aceite puede elegirse además con ventaja entre el grupo formado por los hidrocarburos y ceras lineales y ramificados, los aceites de silicona, los éteres de dialquilo, el grupo de los alcoholes saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, así como de los triglicéridos de ácidos grasos, a saber los triglicéridos de ácidos alcanoicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18. Los triglicéridos de ácidos grasos pueden elegirse con ventaja entre el grupo formado por los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, p.ej. el aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de almendra, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palmiste y otros similares.
- 40 Se pueden emplear también con ventaja en el sentido de la presente invención todas las mezclas de dichos componentes aceite y cera. Puede ser también ventajoso utilizar ceras, por ejemplo el palmitato de cetilo, como único componente lípido de la fase aceite.
- 45 La fase aceite se elige con ventaja entre el grupo formado por el isoestearato de 2-etilhexilo, el octildodecanol, el isononanoato de isotridecilo, el isoeicosano, el cocoato de 2-etilhexilo, el benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, los triglicéridos de ácidos caprílico-cáprico, el éter de dicaprililo.
- 50 Son especialmente ventajosas las mezclas de benzoatos de alquilo C₁₂₋₁₅ e isoestearato de 2-etilhexilo, las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅ e isononanoato de isotridecilo así como las mezclas de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.
- 55 De los hidrocarburos se pueden emplear con ventaja en el sentido de la presente invención el aceite de parafina, el escualano y el escualeno.
- 60 La fase aceite puede contener además con ventaja un porción de aceites de silicona cíclicos o lineales o estar formada exclusivamente por tales aceites, de todos modos es preferidos emplear además del o de los aceites de silicona una porción adición de otros componentes en la fase aceite. Estas siliconas o aceites de silicona pueden

estar presentes en forma de monómeros, que por lo general se caracterizan por elementos estructurales del tipo siguiente:

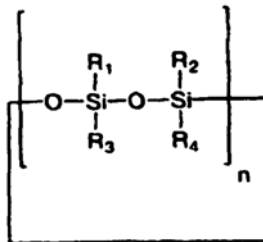


5 Las siliconas lineales provistas de varias unidades siloxilo que pueden emplearse con ventaja según la invención se caracterizan en general por elementos estructurales del tipo siguiente:



10 en los que los átomos de silicio pueden estar sustituidos por restos alquilo y/o arilo iguales o diferentes, representados aquí para simplificar por los restos $R_1 - R_4$ (cada añadir que el número de restos diferentes no está limitado necesariamente a 4). m es un número que puede adoptar un valor entre 2 y 200.000.

Las siliconas cíclicas que pueden utilizarse con ventaja según la invención se caracterizan por los elementos estructurales del tipo siguiente:



15 en los que los átomos de silicio pueden estar sustituidos por restos alquilo y/o arilo iguales o diferentes, representados aquí para simplificar por los restos $R_1 - R_4$ (cada añadir que el número de restos diferentes no está limitado necesariamente a 4). n es un número que puede adoptar valores entre $3/2$ y 20. Los valores fraccionarios de n toman en consideración que el ciclo puede contener un número impar de grupos siloxilo.

20 La ciclometicona (p.ej. decametilciclopentasiloxano) es el aceite de silicona que se emplea con ventaja según la invención. Pero otros aceites de silicona pueden emplearse también con ventaja en el sentido de la presente invención, por ejemplo el undecametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano, el poli(metilfenilsiloxano), la cetildimeticona, la behenoxidimeticona.

25 Son también ventajosas las mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo así como las me ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

30 También es ventajoso elegir aceites de silicona que tengan una composición similar a la de los compuestos recién nombrados, que tengan cadenas laterales orgánicas derivatizadas, por ejemplo que estén polietoxiladas y/o polipropoxiladas. Entre ellos se cuentan por ejemplo los copolímeros de polisiloxano-polialquilo-poliéter, por ejemplo el copoliol cetil-dimeticona, el copoliol cetil-dimeticona (γ) el isoestearato de poliglicerilo-4 (γ) el laurato de hexilo.

Son especialmente ventajosas las mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo, de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

35 La fase acuosa de las formulaciones de la invención contiene eventualmente con ventaja alcoholes, dioles o polioles de bajo número de C, así como sus éteres, con preferencia el etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, etilenglicol, monoetil- o monobutil-éter del etilenglicol, monometil-, monoetil- o monobutil-éter del propilenglicol, monometil- o

monoetil-éter de dietilenglicol o productos similares, también alcoholes de bajo número de C, p.ej. el etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, glicerina y en especial uno o más espesantes, que se eligen con ventaja entre el grupo del dióxido de silicio y los silicatos de aluminio.

5 Según la invención, las formulaciones que se presentan en forma de emulsiones contienen de modo especialmente ventajoso uno o más hidrocoloides. Estos hidrocoloides pueden elegirse con ventaja entre el grupo formado por las gomas, los polisacáridos, los derivados de celulosa, los silicatos laminares, los poliacrilatos y/u otros polímeros.

10 Las formulaciones que se presentan en forma de hidrogeles contienen con ventaja según la invención uno o más hidrocoloides. Estos hidrocoloides pueden elegirse con ventaja entre el grupo recién nombrado.

15 Entre las gomas se cuentan los jugos de plantas o de árboles, que solidifican en el aire y forman resinas o los extractos de plantas acuáticas. Entre este grupo pueden elegirse con ventaja en el sentido de la presente invención por ejemplo la goma arábica, la harina de algarroba, el tragacanto, la caraya, la goma guar, la pectina, la goma gelano, el carragueno, el agar, las alginas, el condro, la goma xantano.

Es también ventajoso el uso de las gomas derivatizadas, p.ej. la hidroxipropil-guar (Jaguar[®] HP 8).

20 Entre los polisacáridos y derivados se encuentran p.ej. el ácido hialurónico, la quitina y el quitosano, los sulfatos de condroitina, los almidones y los derivados de almidón.

Entre los derivados de celulosa se encuentran p.ej. la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa.

25 Entre los silicatos laminares se encuentran los silicatos de origen natural o sintético, p.ej. la montmorillonita, la bentonita, la hectorita, la laponita, los silicatos de aluminio y magnesio, por ejemplo el Veegum[®]. Estos pueden utilizarse tal cual o en forma modificada, p.ej. las estearil-alconio-hectoritas.

Pueden emplearse también con ventaja los geles de ácido silícico.

30 Entre los poliacrilatos se encuentran p.ej. los productos Carbopol de la empresa Goodrich (Carbopol 980, 981, 1382, 5984, 2984, EDT 2001 o Pemulen TR2).

35 Entre los polímeros se encuentran p.ej. las poliacrilamidas (Seppigel 305), los polivinilalcoholes, la PVP, los copolímeros de PVP/VA, los poliglicoles.

Según otra forma preferida de ejecución, los oligorribonucleótidos empleados según la invención se incorporan a sistemas acuosos o a formulaciones provistas de tensioactivos y destinadas a la higiene de la piel o del pelo.

40 Se entiende por hidratantes (moisturizer) aquellas sustancias o mezclas de sustancias que, una vez aplicadas o repartidas sobre la superficie de la piel, confieren a las formulaciones cosméticas o dermatológicas la propiedad de reducir la emisión de humedad de la capa córnea (también llamada trans-epidermal water loss (TEWL)) y/o de influir positivamente en la hidratación de dicha capa córnea. Los hidratantes ventajosos en el sentido de la presente invención son por ejemplo la glicerina, el ácido láctico, el ácido pirrolidonacarboxílico y la urea. Es también especialmente ventajoso emplear hidratantes poliméricos elegidos entre el grupo de los polisacáridos solubles en agua y/o hinchables en agua y/o gelificables con agua. Son especialmente ventajosos por ejemplo el ácido hialurónico y/o un polisacárido rico en fucosa, que se ha depositado con el número de registro de Chemical Abstracts 178463-23-5 y p.ej. la empresa SOLABIA S.A. suministra con el nombre comercial de Fucogel[®] 1000.

50 Cuando se emplea como hidratante, la glicerina se incorpora con preferencia en una cantidad del 0,05 al 30 % en peso, con preferencia especial del 1 al 10 %.

Las formulaciones que se presentan en forma de emulsiones contienen según la invención uno o más emulsionantes.

55 Estos emulsionantes pueden elegirse con ventaja entre el grupo formado por los emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros.

Entre los emulsionantes no iónicos están:

- a) los ésteres parciales de ácidos grasos y los ésteres de ácidos grasos con alcoholes polivalentes y sus derivados etoxilados (p.ej. el monoestearato de glicerilo, el estearato de sorbita, el citrato de gliceril-estearilo, el estearato de sucrosa),
- 5 b) los alcoholes grasos y los ácidos grasos etoxilados
 c) las aminas grasas, las amidas de ácidos grasos, las alcanolamidas de ácidos grasos etoxiladas
 d) los alquilfenolpoliglicoléteres (p.ej. el Triton X)
- Entre los emulsionantes aniónicos están:
- 10 a) los jabones (p.ej. el estearato sódico)
 b) los sulfatos de alcoholes grasos
 c) los fosfatos de mono-, di- y tri-alkilo y sus derivados etoxilados.
- Entre los emulsionantes catiónicos están:
- 15 a) los compuestos de amonio cuaternario que tienen un resto alifático de cadena larga, p.ej. el cloruro de diestearil-diamonio.
- Entre los emulsionantes anfóteros se encuentran:
- 20 a) los ácidos alquilamininoalcanocarboxílicos
 b) las betaínas, las sulfobetaínas
 c) los derivados de imidazolina.
- Existen también emulsionantes de origen natural, a ellos pertenecen la cera de abejas, la lanolina, la lecitina y los esteroides.
- 25 Los emulsionantes de aceite en agua (O/W) pueden elegirse por ejemplo entre el grupo de los productos polietoxilados o polipropoxilados o polietoxilados y polipropoxilados, p.ej.:
- los alcoholes grasos etoxilados
 - los alcoholes de lanolina etoxilados
 - los poliglicoléteres de la fórmula general $R-O(-CH_2-CH_2-O)_n-R'$.
- 30 - los ácidos grasos etoxilados de la fórmula general $R-COO(-CH_2-CH_2-O)_n-H$.
 - los ácidos grasos esterificados etoxilados de la fórmula general $R-COO(-CH_2-CH_2-O)_n-R'$,
 - los ácidos grasos esterificados etoxilados de la fórmula general $R-COO(-CH_2-CH_2-O)_n-C(O)-R'$,
- 35 - los ésteres de ácidos grasos con polietilenglicolglicerina
 - los ésteres de sorbita etoxilados
 - el colesterol etoxilado
 - los triglicéridos etoxilados
- 40 - los ácidos alquiletercarboxílicos de la fórmula general $R-O(-CH_2-CH_2-O)_n-CH_2-COOH$ en los que n significa un número de 5 a 30.
 - los ésteres de ácidos grasos con polioxietilensorbita
 - los alquiletersulfatos de la fórmula general $R-O(-CH_2-CH_2-O)_n-SO_3-H$
 - los alcoholes grasos propoxilados de la fórmula general
- 45 $R-O(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$,
 - los éteres de polipropilenglicol de la fórmula general $R-O(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$,
 - los alcoholes de lanolina propoxilados,
 - los ácidos grasos esterificados propoxilados
- 50 $R-COO(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$,
 - los ácidos grasos esterificados propoxilados de la fórmula general $R-COO(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-C(O)-R'$,
 - los ácidos grasos propoxilados de la fórmula general $R-COO(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-H$,
- 55 - los ésteres de ácidos grasos con polipropilenglicolglicerina
 - los ésteres de sorbita propoxilados
 - el colesterol propoxilado
 - los triglicéridos propoxilados
 - los ácidos alquiletercarboxílicos de la fórmula general
- 60 $R-O(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-CH_2-COOH$
 - los alquilestersulfatos o los ácidos en los que se basan estos sulfatos de la fórmula general $R-O(-CH_2-CH(CH_3)-O)_n-SO_3-H$

- los alcoholes grasos etoxilados/propoxilados de la fórmula general $R-O-X_n-Y_m-H$,
 - los polipropilenglicoléteres de la fórmula general $R-O-X_n-Y_m-R'$,
- 5 - los ácidos grasos eterificados propoxilados de la fórmula general $R-COO-X_n-Y_m-R'$,
- los ácidos grasos etoxilados/propoxilados de la fórmula general $R-CCO-X_n-Y_m-H$.
- 10 Según la invención se emplean con ventaja especial los emulsionantes O/W polietoxilados o polipropoxilados o bien polietoxilados y polipropoxilados elegidos entre el grupo formado por las sustancias que tienen valores HLB entre 11 y 18, con preferencia especial valores HLB entre 14,5 y 15,5, en el supuesto de que los emulsionantes O/W tengan restos R y R' saturados. Si los emulsionantes O/W tienen restos R y/o R' insaturados o tienen derivados de isoalquilo, entonces el valor HLB preferido de tales emulsionantes podrá situarse por debajo o por encima.
- 15 Es ventajoso elegir los alcoholes grasos etoxilados entre el grupo formado por los alcoholes estearílicos, los alcoholes cetílicos, los alcoholes cetilestearílicos (alcoholes cetearílicos) etoxilados. Son especialmente preferidos:
- 20 El polietilenglicol(13)esteariléter (Steareth-13), polietilenglicol(14)esteariléter (Steareth-14), polietilenglicol(15)esteariléter (Steareth-15), polietilenglicol(16)esteariléter (Steareth-16), polietilenglicol(17)esteariléter (Steareth-17), polietilenglicol(18)esteariléter (Steareth-18), polietilenglicol(19)esteariléter (Steareth-19), polietilenglicol(20)esteariléter (Steareth-20),
- 25 polietilenglicol(12)isoesteariléter (Isosteareth-12), polietilenglicol(13)isoesteariléter (Isosteareth-13), polietilenglicol(14)isoesteariléter (Isosteareth-14), polietilenglicol(15)isoesteariléter (Isosteareth-15), polietilenglicol(16)isoesteariléter (Isosteareth-16), polietilenglicol(17)isoesteariléter (Isosteareth-17), polietilenglicol(18)isoesteariléter (Isosteareth-18), polietilenglicol(19)isoesteariléter (Isosteareth-19), polietilenglicol(20)isoesteariléter (Isosteareth-20),
- 30 polietilenglicol(13)cetiléter (Ceteth-13), polietilenglicol(14)cetiléter (Ceteth-14), polietilenglicol(15)cetiléter (Ceteth-15), polietilenglicol(16)cetiléter (Ceteth-16), polietilenglicol(17)cetiléter (Ceteth-17), polietilenglicol(18)cetiléter (Ceteth-18), polietilenglicol(19)cetiléter (Ceteth-19), polietilenglicol(20)cetiléter (Ceteth-20),
- 35 polietilenglicol(13)isocetiléter (Isoceteth-13), polietilenglicol(14)isocetiléter (Isoceteth-14), polietilenglicol(15)isocetiléter (Isoceteth-15), polietilenglicol(16)isocetiléter (Isoceteth-16), polietilenglicol(17)isocetiléter (Isoceteth-17), polietilenglicol(18)isocetiléter (Isoceteth-18), polietilenglicol(19)isocetiléter (Isoceteth-19), polietilenglicol(20)isocetiléter (Isoceteth-20),
- 40 polietilenglicol(12)oleiléter (Oleth-12), polietilenglicol(13)oleiléter (Oleth-13), polietilenglicol(14)oleiléter (Oleth-14), polietilenglicol(15)oleiléter (Oleth-15), polietilenglicol(12)lauriléter (Laureth-12), polietilenglicol(12)isolauriléter (Isolaureth-12), polietilenglicol(13)cetilesteariléter (Cetearth-13), polietilenglicol(14)cetilesteariléter (Cetearth-14), polietilenglicol(15)cetilesteariléter (Cetearth-15), polietilenglicol(16)cetilesteariléter (Cetearth-16), polietilenglicol(17)cetilesteariléter (Cetearth-17), polietilenglicol(18)cetilesteariléter (Cetearth-18), polietilenglicol(19)cetilesteariléter (Cetearth-19), polietilenglicol(20)cetil-esteariléter (Cetearth-20),
- Es también ventajoso elegir los ácidos grasos etoxilados entre el grupo siguiente:
- 45 El polietilenglicol(20)estearato, polietilenglicol(21)estearato, polietilenglicol(22)estearato, polietilenglicol(23)estearato, polietilenglicol(24)estearato, polietilenglicol(25)estearato, polietilenglicol(12)isoestearato, polietilenglicol(13)isoestearato, polietilenglicol(14)isoestearato, polietilenglicol(15)isoestearato, polietilenglicol(16)isoestearato, polietilenglicol(17)isoestearato, polietilenglicol(18)isoestearato, polietilenglicol(19)isoestearato, polietilenglicol(20)isoestearato, polietilenglicol(21)isoestearato, polietilenglicol(22)isoestearato, polietilenglicol(23)isoestearato, polietilenglicol(24)isoestearato, polietilenglicol(25)isoestearato, Polietilenglicol(12)oleato, polietilenglicol(13)oleato, polietilenglicol(14)oleato, polietilenglicol(15)oleato, polietilenglicol(16)oleato, polietilenglicol(17)oleato, polietilenglicol(18)oleato, polietilenglicol(19)oleato, polietilenglicol(20)oleato.
- 50
- 55 Como ácido alquiletercarboxílicos etoxilados o sus sales puede utilizarse con ventaja el laureth-11-carboxilato sódico.
- Como alquiletersulfato puede utilizarse con ventaja el Laureth-(1-4)-sulfato sódico.
- 60 Como derivado de colesterol etoxilado puede utilizarse con ventaja el polietilenglicol(30)colesteriléter. También ha dado buenos resultados el polietilenglicol(25)esterol de soja.

Como triglicéridos etoxilados pueden utilizarse con ventaja los glicéridos de polietilenglicol(60)onagra (= evening primrose).

5 Es también ventajoso elegir el polietilenglicol-éster de ácidos grasos y glicerina entre el grupo formado por el polietilenglicol(20)laurato de glicerilo, polietilenglicol(21)laurato de glicerilo, polietilenglicol(22)laurato de glicerilo, polietilenglicol(23)laurato de glicerilo, polietilenglicol(6)caprilato/caprato de glicerilo, polietilenglicol-(20)oleato de glicerilo, polietilenglicol(20)isoestearato de glicerilo, polietilenglicol(18)oleato/cocoato de glicerilo.

10 Es también favorable elegir el éster de sorbita entre el grupo formado por el polietilenglicol(20) monolaurato de sorbita, polietilenglicol(20)monoestearato de sorbita, polietilenglicol(20)monoisoestearato de sorbita, polietilenglicol(20)monopalmitato de sorbita, polietilenglicol(20)-mono-oleato de sorbita.

15 Como emulsionantes W/O ventajosos pueden utilizarse los alcoholes grasos de 8 a 30 átomos de carbono, los ésteres de monoglicerina de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18, los éteres de diglicerina de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18, los éteres de diglicerina de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18, los ésteres de propilenglicol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18, y los ésteres de sorbita de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, lineales y/o ramificados, que tienen una longitud de cadena de 8 a 24 átomos de C, en especial de 12 a 18.

25 Los emulsionantes W/O especialmente ventajosos son el monoestearato de glicerilo, monoisoestearato de glicerilo, monomiristato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de diglicerilo, monoisoestearato de diglicerilo, monoestearato de propilenglicol, monoisoestearato de propilenglicol, monocaprilato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monoisoestearato de sorbita, monolaurato de sorbita, monocaprilato de sorbita, monoisooleato de sorbita, diestearato de sacarosa, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico, polietilenglicol(2)esteariléter (Steareth-2), monolaurato de glicerilo, monocaprinato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo.

35 Como vehículos cosméticos habituales para la fabricación de formulaciones desodorantes según la invención además de agua pueden emplearse el etanol y el isopropanol, la glicerina y el propilenglicol, sustancias grasas o similares a grasas para el cuidado de la piel, como el oleato de decilo, el alcohol cetílico, el alcohol cetilestearílico y el 2-octildodecanol, en las proporciones ponderales habituales en tales preparados, así como sustancias mucilaginosas y espesantes, p.ej. la hidroxietil- o hidroxipropilcelulosa, el ácido poliacrílico, la polivinilpirrolidona, también pequeñas cantidades de aceites de silicona cíclicos (polidimetilsiloxanos) y polimetilfenilsiloxanos líquidos de baja viscosidad.

40 Es ventajoso que, además de la combinación de sustancias activas, las formulaciones de la invención contenga agentes astringentes o agentes antitranspirantes, aceites de silicona y/o materiales pulverulentos.

45 Como antitranspirantes se toman en consideración p.ej. los clorhidratos de aluminio. Son cristales incoloros, higroscópicos, que se funden fácilmente en el aire y se forman por condensación de soluciones acuosas de cloruro de aluminio. El clorhidrato de aluminio se emplea para fabricar formulaciones antisudorativas y desodorantes y actúa probablemente cerrando parcialmente las glándulas sudoríparas por precipitación de albúmina y/o de polisacáridos. Además de los clorhidratos pueden utilizarse también sales ácidas de aluminio-circonio.

- sales de aluminio (de la fórmula condensada empírica $[Al_2(OH)_mCl_n]$, en la que $m+n = 6$):
- sales de aluminio, como el cloruro de aluminio $AlCl_3$, sulfato de aluminio $Al_2(SO_4)_3$
- 50 • clorhidrato de aluminio $[Al_2(OH)_5Cl] \times H_2O$
- complejos estándar de Al: Locron L (Clariant), Chlorhydrol (Reheis), ACH-303 (Summit), Aloxicol L (Giulini).
- complejos activados de Al: Reach 501 (Reheis), AACH-324 (Summit)
- sesquiclorhidrato de aluminio $[Al_2(OH)_{4,5}Cl_{1,5}] \times H_2O$
- complejos estándar de Al: sesquiclorhidratos de aluminio (Reheis), ACH-308 (Summit), Aloxicol 31 L (Giulini)
- 55 • complejos activados de Al: Reach 301 (Reheis)
- diclorhidrato de aluminio $[Al_2(OH)_4Cl_2] \times H_2O$
- sales de aluminio-circonio:
- aluminio/circonio Trichlorhydrex glicina $[Al_4Zr(OH)_{13}Cl_3] \times H_2O \times Gly$
- complejos estándar de Al/Zr: Rezal 33GP (Reheis), AZG-7164 (Summit), Zirkonal P3G (Giulini)
- 60 • complejos activados de AU/Zr: Reach AZZ 902 (Reheis), AAZG-7160 (Summit), Zirkonal AP3G (Giulini)
- aluminio/circonio Tetrachlorhydrex glicina $[Al_4Zr(OH)_{12}Cl_4] \times H_2O \times Gly$
- complejos estándar de Al/Zr: Rezal 36G (Reheis), AZG-368 (Summit), Zirkonal L435G (Giulini)

- complejos activados de Al/Zr: Reach AZP 855 (Reheis), AAZG-6313-15 (Summit), Zirkonal AP4G (Giulini)
- aluminio/circonio Pentachlorhydrex glicina $[Al_8Zr(OH)_{23}Cl_5] \times H_2O \times Gly$
- complejos estándar de Al/Zr: Rezal 67 (Reheis), Zirkonal L540 (Giulini)
- complejos activados de Al/Zr: Reach AZN 885 (Reheis)

5 • aluminio/circonio Octachlorhydrex glicina $[Al_8Zr(OH)_{20}Cl_8] \times H_2O \times Gly$

Pueden ser también ventajosas las sales de aluminio/circonio sin glicina.

10 El uso de las sustancias antitranspirantes de los grupos de materias primas sales de aluminio y sales de aluminio/circonio no deberá limitarse a las soluciones comerciales, normalmente acuosas, p.ej. Locron L (Clariant), sino que también puede ser ventajoso incorporar los polvos exentos de agua, también comerciales, de dichas materias primas, a las formulaciones reivindicadas, p.ej. Locron P (Clariant).

15 Podría ser también ventajosa la utilización de las suspensiones llamadas de sal AT, en las que las sales de aluminio o las sales de aluminio y circonio existentes en forma pulverulenta se suministran en forma dispersada en diversos aceites.

20 Por lo demás puede ser también ventajoso emplear sales especiales de aluminio o de aluminio y circonio, que tienen una mejor solubilidad que los complejos de glicol.

Otras sustancias antitranspirantes ventajosas se basan en otros metales, p.ej. berilio, titanio, hafnio y no en el aluminio ni en el circonio.

25 La lista de las sustancias antitranspirantes que pueden emplearse no se limita a materias primas metálicas, sino que son también ventajosos los compuestos que contienen no metales, por ejemplo boro, así como aquellos que pertenecen al ámbito de la química orgánica, p.ej. los anticolinérgicos.

Son también ventajosos en este sentido los polímeros que pueden contener metales o estar exentos de ellos.

30 Como propelentes de las formulaciones dermatológicas pulverizables desde botes de aerosol son apropiados los propelentes ya conocidos, volátiles, comprimidos (licuados), por ejemplo los hidrocarburos (propano, butano, isobutano), que pueden utilizarse a título individual o en forma de mezcla de varios de ellos. Puede emplearse también con ventaja el aire comprimido.

35 Los expertos ya saben, obviamente, que existen gas propelentes no tóxicos, que en principio serían adecuados para la presente invención, pero que se debe prescindir de ellos por razones de índole medioambiental o por diversas circunstancias concomitantes, en especial los hidrocarburos clorofluorados (CFC).

40 Las formulaciones pulverizables contienen además determinados componentes aceite y alcoholes, como el etanol y el isopropanol, la glicerina y el propilenglicol, sustancias grasas o similares a las grasas para el cuidado de la piel, como son el oleato de decilo, el alcohol cetílico, el alcohol cetilestearílico y el 2-octildodecanol, que pueden incorporarse a estos preparados en las proporciones ponderales habituales, así como sustancias mucilaginosas y espesantes, p.ej. la hidroxietil- o hidroxipropilcelulosa, el ácido poliacrílico, la polivinilpirrolidona, y en cantidades pequeñas los aceites de silicona cíclicos (polidimetilsiloxanos) y polimetilfenilsiloxanos líquidos de baja viscosidad.

45 Con todo, en casos concretos es posible que las concentraciones recién indicadas puedan sobrepasarse o bien no alcanzarse, a pesar de lo cual se consiguen formulaciones de la invención. Esto se debe al amplio abanico de componentes apropiados que se incorporan a dichas formulaciones, lo cual no es sorprendente para los expertos, que ya saben que, cuando se rebasa el tope o no se alcanza, se sigue estando dentro de la presente invención.

50 Los ejemplos que siguen ilustran la presente invención, pero no la limitan. Los valores numéricos de los ejemplos son porcentajes en peso, referidos al peso total de las formulaciones en cuestión.

Ejemplos

Ejemplo 1

Medición de la inhibición de la expresión del TGFbeta-1 en fibroblastos de la piel humana, causada por el dsRNA Para determinar la eficacia de los oligorribonucleótidos de la invención se emplean fibroblastos de piel humana (células HDF). La expresión del factor de crecimiento TGFbeta-1 se realiza en las células de forma endógena.

60 Para ello, el día antes de la inducción se siembran las células (en medio DMEM con un 10 % de suero fetal bovino (FCS)), en una densidad de 7×10^5 células por placa de 10 cm y se cultivan en el medio completo (DMEM + 10%

5 FCS + 1% Glutamax + 1% penicilina/estreptomicina) durante 24 horas. La transfección se realiza empleando una mezcla de lípidos catiónicos (reactivo: oligofectamina, Invitrogen). Para la mezcla de la transfección se disuelven 90 μ l de diversos dsRNA de anti-TGFbeta-1 (los dsRNA que se obtienen por hibridación de las secuencias SEQ ID NO 15 y 16, de las SEQ ID NO 18 y 19 o de las SEQ ID NO 6 y 7; estos dsRNA tienen en cada caso dos restos dT que sobresalen del extremo 3', ver figura 2) en 1,5 ml de medio. En una segunda mezcla se disuelven 36 μ l de oligofectamina en 240 μ l de medio y se incuban durante 5-10 min. Después de este tiempo de incubación se unen las dos mezclas y se incuban durante 15-20 min más. Entre tanto se ha separado el medio completo de la células y se ha reemplazado por 7 ml de medio sin la adición de antibiótico o de suero. La mezcla de la transfección se administra ahora a las células. A continuación se deja esta mezcla de transfección en reposo sobre los fibroblastos primarios durante 24 horas. Se emplean para fines comparativos muestras que no se han transfectado con dsRNA o que se han transfectado con un dsRNA que no se fija sobre el TGFbeta-1 (oligorribonucleótidos anti-LaminA/C-control de la empresa MWG).

15 Después de la investigación microscópica de las células se aísla el RNA total. Para ello se separa el líquido sobrenadante y se enjuagan las células una vez con PBS. Se cubren las células con 200 μ l de PBS y 400 μ l de tampón de lisis, se separan de la placa por raspado y se pasan a matraces Eppendorf. El aislamiento del RNA se realiza con kits de aislamiento de RNA de gran pureza (Roche Diagnostics Corp.) con arreglo a las instrucciones del fabricante. El RNA aislado retenido en la columna se eluye con 50 - 100 μ l de agua.

20 A partir del RNA aislado se determina el contenido de mRNA del TGFbeta-1 mRNA mediante un análisis cuantitativo TaqMan (TaqMan Assays-on-Demand™ de Applied Biosystems).

25 Para ello, en un procedimiento de 2 pasos se delimita en primer lugar el contenido de RNA en el cDNA. La transcripción inversa se realiza con el kit llamado High Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystems) siguiendo las instrucciones del fabricante.

30 En la PCR cuantitativa se mezcla 1 μ l de la mezcla reaccionante de cDNA (equivalente a 10 ng de RNA total) con 10,25 μ l de agua, 12,5 μ l de TaqMan Universal Master Mix (con AmptiTaq-Gold-polimerasa) y 1,25 μ l de la mezcla diana (cebador específico y sonda marcada con sustancia fluorescente) para el 18S-RNA como control o para el TGF- β 1. Se incuban las muestras en el aparato ABI PRISM 7700 en primer lugar a 50°C durante 2 min para activar la uracil-N-glicosilasa, y después a 95°C durante 10 minutos para desactivarla. La PCR se realiza durante 40 ciclos a 95°C (15 s) (desnaturalización) y a 60°C (1 min) (fusión). En el aparato ABI PRISM 7700 se detectan los cambios de fluorescencia durante la PCR.

35 La cuantificación de la expresión genética se realiza a través del valor C_1 (ciclo umbral). La comparación se realiza con el control endógeno del 18s RNA.

40 De las determinaciones por triplicado del gen diana (TGFbeta-1) y del control endógeno (18sRNA) para cada muestra se obtienen los valores promedio y entonces se dividen estos (ng de muestra/ng de control). De este modo se obtienen los valores normalizados, sin unidades, de la expresión cuantitativa relativa del gen diana.

45 Los resultados se recogen gráficamente en la figura 6. En ella se puede ver la concentración de mRNA relativa, del factor de crecimiento TGFbeta-1 en una relación porcentual con respecto al control. La transfección de las células con el reactivo solo ("sin siRNA") y con los oligorribonucleótidos frente al Lamin A/C ("control") produce una alteración en el contenido de mRNA del TGFbeta-1. En cambio, la transfección con los tres pares distintos de oligorribonucleótidos frente al TGFbeta-1 conduce en cada caso a una disminución de la concentración del TGFbeta-1 (SEQ ID NO "15+16", "18+19" o "6+7"). La inhibición se sitúa aprox. en el 80-90 % por comparación con el control y con las células que no se han transfectado con siRNA.

50 En la figura 1 se representa la secuencia codificadora del TGFbeta-1 (SEQ ID NO 1). Cabe destacar en ella los oligorribonucleótidos empleados, que se caracterizan porque son homólogos de dicho fragmento del gen diana y en especial del correspondiente cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (AA) y a una distancia de 19 bases en el extremo 3' por dos restos timidina (tt), un resto guanosina y un resto citosina (gc) o un resto timidina y un resto citidina (tc).

55

Ejemplo 14

Champú luz clara con efecto volumizador

Tabla 10

laurethsulfato sódico	9,00
cocoamidopropilbetaína	2,50
dsRNA anti-TGFbeta-1	0,10
conservante, perfume, espesante, ajuste pH y solubilizador	cantidad sufic.
agua	hasta 100,00
el pH se ajusta a 5,5	

Ejemplo 15

Tratamiento capilar

- 5 Los tratamientos capilares se fabrican mezclando los ingredientes que se indican en la tabla. Como oligorribonucleótido se emplea el dsRNA obtenido por hibridación de la SEQ ID NO 6 y la SEQ ID NO 7. El dsRNA inhibe la expresión del factor de crecimiento TGFbeta-1 por interferencia con el RNA y se denomina dsRNA anti-TGFbeta-1 (ver figura 2). Las dos hebras del dsRNA presentan en cada caso en el extremo 3' dos restos 2'-desoxitimidina.

Tabla 11

	1	2	3
hidroxipropilmetilcelulosa	0,5%	0,5%	0,5%
bromuro de cetrimonio	1,0	-	0,8
cloruro de behentrimonio	-	0,7	0,3
glicerina	3,0	3,0	3,0
alcohol cetearílico	2,5	2,5	2,5
estearato de glicerilo	2,0	2,0	2,0
Poliquaternium-10	0,1	-	-
guar-cloruro de hidroxipropil-trimonio	-	0,2	-
dsRNA anti-TGFbeta-1 (dsRNA de las SEQ ID NO 6 y 7, ver figura 2)	0,1	0,1	0,1
conservante, perfume, ajuste pH, solubilizador	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100

- 10 Ejemplo 16
Enjuagues capilares

Tabla 12

	1	2	3
cloruro de cetrimonio	1,0	0,5	0,5
cloruro de behentrimonio	-	0,2%	0,3
glicerina	3,0	3,0	3,0
hidroxietilcelulosa	0,2	0,2	0,2
Poliquaternium-10	0,1	-	-
guar-cloruro de hidroxipropil-trimonio	-	0,2	-
dsRNA anti-TGFbeta-1 (dsRNA de las SEQ ID NO 6 y 7, ver figura 2)	0,1	0,1	0,1
conservante, perfume, ajuste pH, solubilizador	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100

- 15 Ejemplo 17
Acondicionador para dejar puesto ("leave-on")

Tabla 13

	1	2	3	4
alcohol cetílico	1,5	1,8	2,0	-
cloruro de cetrimonio	0,3	0,1	0,5	0,5
cloruro de behentrimonio	-	0,2	-	-
benzofenona-4	0,05	0,03	-	0,1
copolímero PVP-VA	0,4	-	-	-
Polyquaternium-37	-	-	-	1,0
Polyquaternium-4	-	-	-	0,2
Polyquaternium-10	-	-	0,5	-
pantenol	0,1	-	0,2	0,1
hidroxiethylcelulosa	-	-	-	0,3
polímero cruzado acrilato/acrilato de alquilo C10-30	0,5	0,3	0,2	-
lactato de alquilo C12-13	2,0	1,0	1,5	1,0
laureth-4	-	-	-	0,5
almidón-octenilsuccinato de aluminio	-	-	-	1,0
carbonato de dicaprililo	-	-	-	1,0
dsRNA anti-TGFbeta-1 (dsRNA de las SEQ ID NO 6 y 7, ver figura 2)	0,1	0,1	0,1	0,1
conservante, perfume, ajuste pH, solubilizador	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Ejemplo 18

Acondicionador en aerosol

5 Tabla 14

	1	2	3	4
cloruro de cetrimonio	0,2	0,1	0,8	0,5
cloruro de behentrimonio	-	0,2	0,3	-
benzofenona-4	0,05	0,03	-	-
copolímero PVP-VA	-	0,7	-	-
Polyquaternium-10	0,1	-	-	-
Polyquaternium-4	0,2	-	-	-
propilenglicol	-	-	-	3,0
Polyquaternium-11	-	-	0,2	-
pantenol	0,1	-	0,2	0,1
isoestearato de glicerilo	-	-	-	0,4
isoceteth-20	-	-	-	0,8
carbonato de dicaprililo	-	-	-	0,5
dsRNA anti-TGFbeta-1 (dsRNA de las SEQ ID NO 6 y 7, ver figura 2)	0,1	0,1	0,1	0,1
conservante, perfume, ajuste pH, solubilizador	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Ejemplo 19

Loción capilar

Tabla 15

	1	2	3	4
etanol	30,0	50,0	-	-
isopropanol	-	-	40,0	40,0
pantenol	0,2	0,1	0,2	0,2
mentol	0,1	-	0,05	0,05
acetato de tocoferilo	0,2	0,2	-	0,1
lactato de alquilo C12-13	0,2	0,1	0,2	-
dsRNA anti-TGFbeta-1 (dsRNA de las SEQ ID NO 6 y 7, ver figura 2)	0,1	0,1	0,1	0,1
perfume, ajuste pH, solubilizador	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

<110> Beiersdorf AG
 <120> Oligorribonucleótidos para influir en el crecimiento del cabello
 <130> Prtpl-02073
 <160> 46
 5 <170> Patentin versión 3.1
 <210> 1
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 10 <400> 1
 cagcaccgcg gaccgggtg 19
 <210> 2
 <211> 19
 <212> DNA
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 2
 cacatcagag ctccgagaa 19
 <210> 3
 <211> 19
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 3
 aagtggagca gcacgtgga 19
 <210> 4
 25 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 4
 atggaggct ttcgccta 19
 30 <210> 5
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 5
 35 ccagcataac ccgggcgcc 19
 <210> 6
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 6
 gcccaagggtg gagcagctg 19
 <210> 7
 <211> 19
 <212> DNA
 45 <213> *Homo sapiens*
 <400> 7
 cagcaccgcg gaccgggtg 19
 <210> 8
 <211> 19
 50 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8
 cacatcagag ctccgagaa 19
 <210> 9
 55 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 9
 aagtggagca gcacgtgga 19
 60 <210> 10
 <211> 19
 <212> DNA

<213> *Homo sapiens*
 <400> 10
 attgagggct ttcgcctta 19
 <210> 11
 5 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 11
 ccagcataac ccgggcgcc 19
 10 <210> 12
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 12
 15 gcccaaggtg gagcagctg 19
 <210> 13
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 20 <400> 13
 gcagttatc cccaatgtg 19
 <210> 14
 <211> 19
 <212> ONA
 25 <213> *Homo sapiens*
 <400> 14
 ggatgaagaa aacaccgga 19
 <210> 15
 <211> 4
 30 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 15
 ggac 4
 <210> 16
 35 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 16
 gttgaacgct ttggccatc 19
 40 <210> 17
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 17
 45 agcagagaac tcggtggcg 19
 <210> 18
 <211> 4
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 50 <400> 18
 cgcc 4
 <210> 19
 <211> 19
 <212> DNA
 55 <213> *Homo sapiens*
 <400> 19
 ggagttgtgt aaggcagtg 19
 <210> 20
 <211> 19
 60 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 20

ggttctctgc tagacgaca 19
 <210> 21
 <211> 19
 <212> DNA
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 21
 ctgccgtcta ccctgtctc 19
 <210> 22
 <211> 19
 10 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 22
 gtccggagca ctggacgag 19
 <210> 23
 15 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 23
 cccgctggac tacggcagc 19
 20 <210> 24
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 24
 25 atgggccctt ggatggata 19
 <210> 25
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 25
 ggtcttcttc aaaagagcc 19
 <210> 26
 <211> 4
 <212> DNA
 35 <213> *Homo sapiens*
 <400> 26
 ggga 4
 <210> 27
 <211> 19
 40 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 27
 cagaagtacc tgtgcgcca 19
 <210> 28
 45 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 28
 tgattgcact attgataa 19
 50 <210> 29
 <211> 3
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 29
 55 gga 3
 <210> 30
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 60 <400> 30
 aattgtccat ctgtcgtc 19
 <210> 31

<211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 31
 5 actacaggag gaaggagag 19
 <210> 32
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 10 <400> 32
 ggctatgaat gtcagcca 19
 <210> 33
 <211> 19
 <212> DNA
 15 <213> *Homo sapiens*
 <400> 33
 ccagcccgac tccttgca 19
 <210> 34
 <211> 19
 <212> DNA
 20 <213> *Homo sapiens*
 <400> 34
 ctccaggatg ctctactc 19
 <210> 35
 25 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 35
 tgagtaccgc atgcacaag 19
 30 <210> 36
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 36
 35 gagtttggat ggctccaaa 19
 <210> 37
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 40 <400> 37
 gcaactgctac tcttcagca 19
 <210> 38
 <211> 2
 <212> DNA
 45 <213> *Homo sapiens*
 <400> 38
 99 2
 <210> 39
 <211> 19
 50 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 39
 ctcgatcgta tcattgcat 19
 <210> 40
 55 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 40
 agaaaaaatc ccacatcct 19 <210> 41
 60 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*

<400> 41
 gtgctgcttt tgtgatttc 19
 <210> 42
 <211> 4
 5 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 42
 ggtg 4
 <210> 43
 10 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 43
 gatgcacacc atgtcctcc 19
 15 <210> 44
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 44
 20 gcctgccaag tcagctcgc 19
 <210> 45
 <211> 7
 <212> DNA
 <213> *Homo sapiens*
 25 <400> 45
 gacccag 7
 <210> 46
 <211> 19
 <212> DNA
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 46
 ggaagtacat ttgaagaac 19

REIVINDICACIONES

- 5 1. Oligorribonucleótidos, que inducen la degradación del mRNA de estructuras, que influyen de forma estimuladora en el ciclo del cabello, dichas estructuras forman parte del gran grupo de los factores beta de crecimiento transformante (TGFbeta) y los oligonucleótidos se eligen entre las SEQ ID NO 6, 7, 15, 16, 18 y 19.
- 10 2. Oligorribonucleótidos según la reivindicación anterior, caracterizados porque son oligorribonucleótidos de doble hebra, que en el extremo 3' de cada hebra presentan un saledizo de 1 a 6 nucleótidos, con preferencia de 1 ó 2.
- 15 3. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque se integran en vectores de expresión, en especial en aquellos que producen la expresión de los oligorribonucleótidos en células de mamíferos.
- 20 4. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque están modificados químicamente en el plano de los restos azúcar, de las nucleobases, de los grupos fosfato y/o del esqueleto intercalado.
- 25 5. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque uno o más grupos fosfato se han reemplazado por grupos fosfotioato, metilfosfonato y/o fosforamidato.
- 30 6. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque se ha reemplazado uno o más restos ribosa del oligorribonucleótido por anillos morfolina (oligorribonucleótidos de morfolina) o por aminoácidos (oligorribonucleótidos peptídicos).
- 35 7. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque sus restos ribosa se han modificado con restos amino, por ejemplo NH₂, flúor, alquilo u O-alquilo, por ejemplo OCH₃.
- 40 8. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque contienen α -nucleósidos.
9. Oligorribonucleótidos según una de las reivindicaciones anteriores caracterizados porque se emplean de forma encapsulada, por ejemplo encapsulada en liposomas, o en forma estabilizada por la adición de ciclodextrinas.
10. Uso no terapéutico de los oligorribonucleótidos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en formulaciones para el tratamiento y profilaxis de síntomas degenerativos y deficitarios de los folículos capilares, de la piel o de las estructuras alojadas en la piel, por ejemplo glándulas, debidos a la edad o a factores medioambientales.
11. Uso no terapéutico de las formulaciones según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en formulaciones para proteger contra la caída del pelo, contra la miniaturización de los folículos capilares, contra el pelo que cada vez se convierte en más delgado, contra los síntomas de despigmentación del cabello, contra las alteraciones distróficas de la raíz del cabello, en especial del cabello de la cabeza.

figura 1

SEQ ID NO 1: cDNA de TGFbeta-1

```

1  catgccgccc tccgggctgc ggctgctgcc gctgctgcta ccgctgctgt ggctactggt
61  gctgacgcct ggcgccgccc cgcggggact atccacctgc aagactatcg acatggagct
121 ggtgaagcgg aagcgcacgc aggccatccg cggccagatc ctgtccaagc tgcggctcgc
181 cagccccccg agccaggggg aggtgccgcc cggcccgcctg cccgaggccg tgcctgccct
241 gtacAAcagc acccgggacc ggggtggcgg ggagagtgca gaaccggagc ccgagcctga
301 ggccgactac tacgccaagg aggtcacccg cgtgctaatt gtggaaacct acaacgaaat
361 ctatgacaag ttcaagcaga gtacacacag catatatatg ttcttcaAca catcagagct
421 eegagaaggg gtacctgaac ccgtgttgcct ctcccgggca gagctgcctc tgcctgaggag
481 gctcaagttA Aaagtggagc agcacgtgga gctgtaccag aaatacagca acaattcctg
541 gcgatacctc agcaaccggc tgctggcacc cagcgactcg ccagagtggg tatcttttga
601 tctcaccgga gttgtgcggc agtgggtgag ccgtggaggg gAAattgagg gctttcggct
661 tagcgcccac tgcctcctgtg acagcagggg taacacactg caagtggaca tcaacggggt
721 cactaccggc cgccgaggtg acctggccac cattcatggc atgaaccggc ctttctctgt
781 tetcatggcc accccgctgg agagggccca gcatctgcaa agctcccggc accgcccgagc
841 cctggacacc aactattgct tcagctccac ggagaagaac tgctgcctgc ggcagctgta
901 cattgacttc cgcaaggacc tcggctggaa gctggatccac gagcccaagg gctaccatgc
961 caacttctgc ctcgggccct gccctacat ctggagcctg gacacgcagt acagcaaggt
1021 cctggccctg tacAAcagc aAaaccggg cgcctgggcg gcgccgtgct gcgtgccgca
1081 ggcgctggag ccgctgcccc tcgtgtaacta cgtgggccgc AAgcccaagg tggagcagct
1141 gtecaacatg atcgtgcgct cctgcaagtg cagctg

```

Se han destacado los oligorribonucleótidos empleados que se caracterizan porque son homólogos del fragmento del gen diana y en especial de los correspondientes cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (AA) y a una distancia de 19 bases por el extremo 3' por dos restos timidina (tt), un resto guanósina y un resto citosina (gc) o un resto timidina y un resto citidina (tc)

figura 2

SEQ ID NO 2	región diana	(cDNA) :	5' <u>aacagcacc</u> cgcgaccgggtggc 3'
SEQ ID NO 3	RNA sentido		5' cagcacccgcgaccgggug dtdt
SEQ ID NO 4	RNA antisentido		5' cacceggucgcgggugcug dtdt
SEQ ID NO 5	región diana	(cDNA) :	5' <u>aacacatcagagctcc</u> gagaagc 3'
SEQ ID NO 6	RNA sentido		5' cac <u>aucagagcucc</u> gagaa dtdt
SEQ ID NO 7	RNA antisentido		5' uucucggagcucugaugug dtdt
SEQ ID NO 8	región diana	(cDNA) :	5' <u>aaaagtggagcagc</u> acgtggagc 3'
SEQ ID NO 9	RNA sentido		5' aaguggagcagcacgugga dtdt
SEQ ID NO 10	RNA antisentido		5' uccacgugcucguccacuu dtdt
SEQ ID NO 11	región diana	(cDNA) :	5' <u>aaattgagggtctt</u> tcgcttagc 3'
SEQ ID NO 12	RNA sentido		5' auugagggcuuucgccua dtdt
SEQ ID NO 13	RNA antisentido		5' uaaggcgaaagcccucaau dtdt
SEQ ID NO 14	región diana	(cDNA) :	5' <u>aaccagcataa</u> ccccgggcgcctc 3'
SEQ ID NO 15	RNA sentido		5' ccagcavaaccccgggcgcc dtdt
SEQ ID NO 16	RNA antisentido		5' ggcgcccggguauugcugg dtdt
SEQ ID NO 17	región diana	(cDNA) :	5' <u>aagcccaagggtgg</u> agcagctgtc 3'
SEQ ID NO 18	RNA sentido		5' gcccaagguggagcagcug dtdt
SEQ ID NO 19	RNA antisentido		5' cagcugcuccaccuugggc dtdt

figura 3

SEQ ID NO 20:cDNA del gen Sonic Hedgehog (L38518)

```

1 atgctgctgc tggcgagatg tctgctgcta gtcctcgtct cctcgetgct ggtatgctcg
61 ggactggcgt gcggaccggg cagggggttc gggagagga ggcaccccaa aaagctgacc
121 cctttagcct acAAgcagtt tatecccaat gtggcgaga agaccctagg cggcagcgga
181 aggtatgaag ggaagatctc cagaaactcc gagcgatt ta aggaactcac cccaattac
241 aaccccgaca tcataattAA ggatgaagaa aaeaccggag eggacaggct gatgactcag
301 aggtgtAAgg acAAgttgaa cgetttggc atctcgggtga tgaaccagtg gccaggagtg
361 aaactgcggg tgaccgaggg ctgggacgaa gatggccacc actcagagga gtctctgcac
421 tacgagggcc gcgcagtgga catcaccacg tctgaccgag accgcagcaa gtacggcatg
481 ctggccccgc tggcggtgga ggccggcttc gactgggtgt actacgagtc caaggcacat
541 atccactgct cggtgAAage agagaactcg gtggcgcca aatcgggagg ctgcttcccg
601 ggctcggcca cgggtgcacct ggagcagggc ggcaccaagc tggggaagga cctgagcccc
661 ggggaccgcg tctggcggc ggacgaccag ggccggctgc tctacagcga ctctctact
721 tctctggacc gcgacgacgg cgccaagaag gtcttctacg tgatcgagac gcgggagccg
781 cgcgagcgcc tgctgctcac cgcgcgcac ctgctcttg tggcgccgca caacgactcg
841 gccaccgggg agcccgaggc gtctctggggc tggggccgc cttccggggg cgcaactggg
901 cctcggggcg tgttcgccag ccgctgccc cggggccagc gcgtgtactt ggtggccgag
961 cgtgaegggg accgcggct cctgcccgc gctgtgcaca gcgtgacct aagcgggag
1021 gccgcgggcg cctacgcgcc gctcacggcc cagggcaca ttctcatcaa ccgggtgctg
1081 gcctcgtgct acgcggtcct cgaggagcac agctgggcgc accgggcctt cgcgcccttc
1141 cgcctggcgc acgcgctcct ggctgcaact ggcgccgcgc gcaeggaccg cggcggggac
1201 agcggcgggc gggaccgcgg gggcggcggc ggcagagtag ccctaaccgc tccaggtgct
1261 gccgaegctc cgggtgcggg ggccaccgcg ggcattcact ggtactcga gctgctctac
1321 caaataggca cctggctcct ggacagcgag gccctgcacc cgctgggcat ggcggtcaag
1381 tccagctga

```

Se han destacado los oligorribonucleótidos empleados que se caracterizan porque son homólogos del fragmento del gen diana y en especial de los correspondientes cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (AA) y a una distancia de 19 bases por el extremo 3' por un resto guanosina y un resto citosina (gc) o un resto timidina y un resto citidina (tc)

figura 4

SEQ ID NO 21: cDNA del receptor humano de andrógenos ; (L29496)

```

1  atgcaactcc ttcagcaaca gcagcaggaa gcagtatccg aaggcagcag cagcgggaga
61  gcgaggggag cctcgggggc tcccacttcc tccaaggaca attacttagg gggcacttcc
121 accatttctg acAAcggcAA gtagttgtgt aaggcagtgt cgggtgccat gggcctgggt
181 gtggaggegt tggagcatct gagtccaggg gaacagcttc ggggggattg catgtacgcc
241 ccacttttgg gagtccacc cgctgtgctg cccaectcct gtgccccatt ggccgaatgc
301 aAAggttete tgcctagacga caggcgaggc aagagcactg aagatactgc tgagtattcc
361 cctttcaagg gaggttacac caaagggcta gaaggcgaga gcctaggctg ctctggcagc
421 gctgcagcag ggagctccgg gacacttgAA ctgccteta cctgttetet ctacAAgtee
481 ggagcaactg acgagggcagc tgcgtaccag agtcgcgact actacaactt tccactggct
541 ctggccggac cgccgcccc ccccgccct tccgcccct gctgcggcgg cccatcccc
601 AAcccgttgg actacggcag cggcctgggc gctgcggcgg cgcagtgccg ctatggggac
661 ctggcgagcc tgcattggcg ggggtgcagc ggaccgggt ctgggtcacc ctcagccgc
721 gcttctcat cctggcacac tctcttcaca gccgaagaag gccagtgtga tggaccgtgt
781 ggtggtggtg ggggtggtg tggcggcggc ggccggcggc gcggcggcgg cggcggcggc
841 ggcggcggcg gcggcggcgg cgaggcggaa gctgtagccc cctacgggta cactggccc
901 cctcaggggc tggcgggcca ggaaagcgac ttcaccgcac ctgatgtgtg gtaccctggc
991 ggcatggtga gcagagtgcc ctatcccagt cccacttgtg tcaaaagcga Aatgggcccc
1021 tggatggata gctactccgg accttacggg gacatgcgt tggagactgc cagggacat
1081 gttttgcccc ttgactatta ctttccacce cagaagacct gcctgatctg tggagatgaa
1141 gcttctgggt gtactatgg agctctcaca tgtggaagct gcAAggttct ettcaaaaga
1201 gcccgtgAAg ggaAAcagaa gtacctgtgg gccagcagaa Atgattgcac tattgatana
1261 ttccgAAgga AAAttgtcc atcttgctgt cttcggaaat gttatgaagc agggatgact
1321 ctgggagccc ggaagctgaa gaaacttggt aatctgAAac tacaggagga aggagaggct
1381 tccagcacca ccagccccac tgaggagaca acccagaagc tgacagtgtc acacatgAA
1441 ggtatgaaat gtcagcccat etttctgaat gtectggaag ccattgagcc aggtgtagtg
1501 tgtgctggac acgacAAcAA ceagcccgac tectttgcag ccttgctctc tagcctcaat
1561 gaaactgggag agagacagct tgtacacgtg gtcaagtggg ccaaggcctt gcctggcttc
1621 cgcaacttac acgtggacga ccagatggct gtcattcagt actcctggat ggggctcatg
1681 gtggttgcca tgggctggcg atccttacc aatgtcAAct ccaggatgct ctacttggcc
1741 cctgatctgg ttttAAatga gtaccgcag cacaagtcc ggatgtacag ccagtgtgtc
1801 cgaatgagge acctctctcA Agagtttgga tggctccaaa tcacccccca ggaatcctg
1861 tgcattgAAg cactgctact ettcagcatt attccagtgg atgggctgaa aaatcaaaaa
1921 ttctttgatg aacttgaat gaactacatc AAaggAActg atcgtateat tgcattgcaAA
1981 agaaaaaste ceacatcctg ctcaagacgc ttctaccagc tcaccaagct cctggactcc
2041 gtgcagecta ttgcgagaga gctgcacag ttcacttttg acctgctaat caagtcaac
2101 atggtgagcg tggactttcc ggaaatgatg gcagagatca tctctgtgca agtgcaccaag
2161 atcctttctg ggaaagtcaa cccatctat tccacaccc agtga

```

Se han destacado los oligorribonucleótidos empleados que se caracterizan porque son homólogos del fragmento del gen diana y en especial de los correspondientes cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (AA) y a una distancia de 19 bases por el extremo 3' por dos restos timidina (tt), un resto guanosina y un resto citosina (gc) o un resto timidina y un resto citidina (tc)

figura 5

SEQ ID NO 22 cDNA del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (X00173)

```

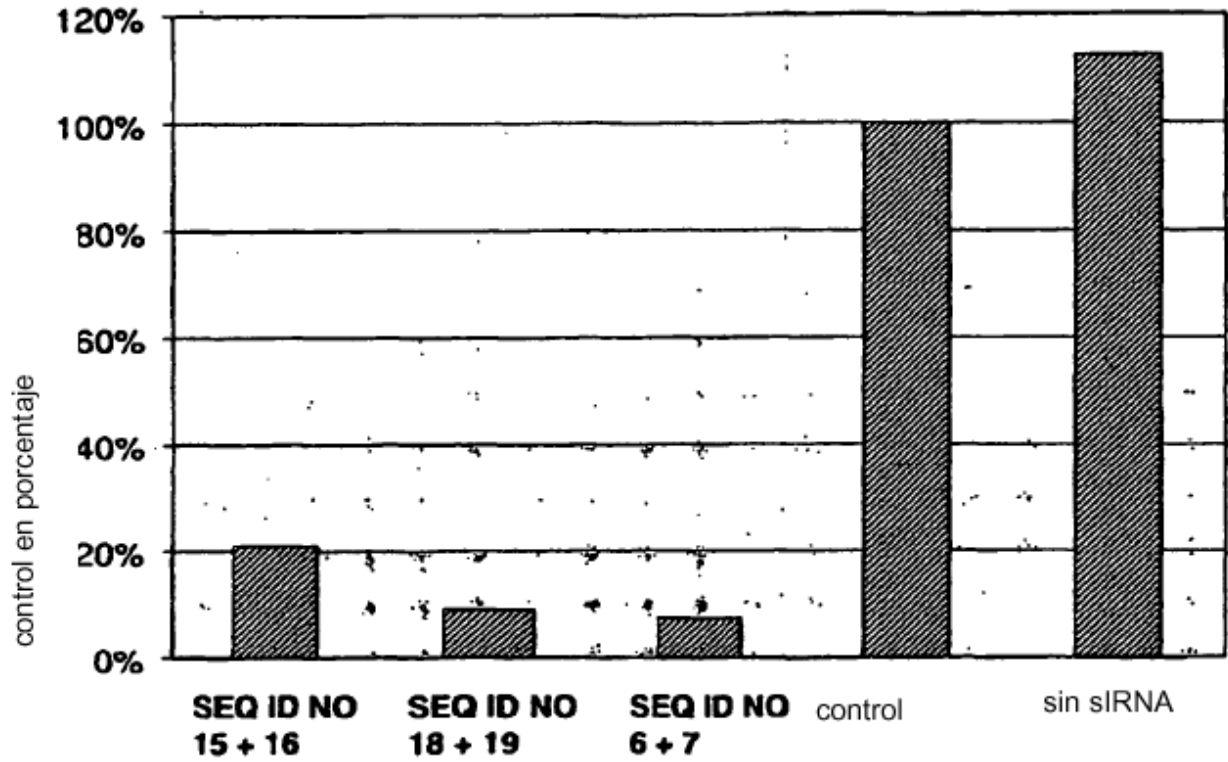
1 atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttAAgt gctgcttttg tgatttcttg
61 AAgtgAAga tgcacaccat gtctctcttg catctcttct acctggcgtc gtgcctgctc
121 accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat
181 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggatggc
241 tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggt atcgtggatg agtgcctgct cgggagctgt
301 gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcAAge ctgccaagtc agctcctctc
361 gtcctgccc agcgcacac cgacatgccc AAgaccaga Aggaagtaca tttgaagaac
421 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag

```

Se han destacado los oligorribonucleótidos empleados que se caracterizan porque son homólogos del fragmento del gen diana y en especial de los correspondientes cDNA de doble hebra, cuya hebra sentido está limitada por el extremo 5' por dos restos adenosina (AA) y a una distancia de 19 bases por el extremo 3' por dos restos timidina (tt), un resto guanósina y un resto citosina (gc) o un resto timidina y un resto citidina (tc)

figura 6

Expresión del mRNA del TGF-beta-1 en fibroblastos dérmicos humanos



Las secuencias indicadas de los oligorribonucleótidos empleados se han descrito con detalle en la figura 2.