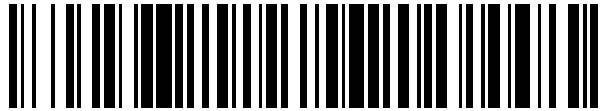


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 202**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/05** (2006.01)  
**A61K 31/7004** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61K 8/64** (2006.01)  
**A61K 8/60** (2006.01)  
**A61K 8/49** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2009 E 09766021 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2310031**

54 Título: **Asociación de tilirosida y lisina-valina 5 diaminohidroxitirato**

30 Prioridad:

**19.06.2008 FR 0803425**

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

**28.02.2014**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES CLARINS (100.0%)  
31 Chaussée Jules César BP 147  
95304 Cergy Pontoise Cedex , FR**

72 Inventor/es:

**COURTIN, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 445 202 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Asociación de tilirosida y lisina-valina 5 diaminohidroxitirato

5 La presente invención se refiere a una asociación que comprende al menos un bioflavonoide, en particular tilirosida y al menos un péptido, en particular palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxitirato. La presente invención también se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende esta asociación, que puede utilizarse para prevenir, retrasar o combatir el envejecimiento de la piel y/o la aparición de signos de envejecimiento de la piel. En particular, esta composición acelera y/o estimula la síntesis de colágeno de tipo I y también favorece la cicatrización de la piel.

La presente invención también tiene por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel.

10 En el ser humano, en el plano anatómico, la piel comprende dos partes principales. La parte superficial delgada que se denomina epidermis está relacionada con una parte interna más gruesa, la dermis

15 La epidermis (etimológicamente formada por las palabras griegas *epi*, sobre y *derma*, piel) designa el tejido de naturaleza epitelial que recubre la dermis. La epidermis está compuesta principalmente por tres tipos de células: los queratinocitos, los melanocitos y las células de Langerhans. La epidermis no está irrigada por ningún vaso sanguíneo. Las células que la componen se alimentan por difusión desde la dermis. Por otro lado, contiene numerosas terminaciones nerviosas.

La dermis, claramente separada de la epidermis por « la unión dermoepidérmica », continúa en profundidad sin límite franco por la hipodermis.

20 La dermis está constituida por diferentes tipos celulares y en particular fibroblastos, responsables de la síntesis y del mantenimiento del material extracelular. Son células de origen mesenquimatoso que sintetizan el colágeno, la elastina, la sustancia fundamental y las glucoproteínas estructurales. Su actividad es intensa durante los fenómenos de cicatrización.

25 La dermis está constituida por un tejido conjuntivo que asocia fibras de colágeno, fibras elásticas y diversas células inmersas en una sustancia fundamental amorfa. También contienen anexos cutáneos, que son los folículos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas, así como vasos y nervios. A través de sus fibras y su sustancia fundamental, la dermis contribuye en primer lugar a proporcionar a la piel sus propiedades mecánicas: elasticidad, resistencias a choques, etc.

30 Las fibras de la dermis comprenden fibras de colágeno y fibras elásticas. Representan cuantitativamente las proteínas estructurales más importantes de la dermis, o sea el 75 % y 5 % de su peso seco respectivamente. Su proporción relativa y su disposición son diferentes según las zonas superficiales o profundas de la dermis.

Los colágenos forman una familia muy grande. Son moléculas de la matriz extracelular compuestas por tres cadenas polipeptídicas que llevan la repetición de 3 aminoácidos:

-Gly-X-Y, donde X e Y son frecuentemente prolinas e hidroxiprolinas.

35 Las «fibras de colágeno» de la dermis están constituidas por colágeno I y colágeno III respectivamente, alrededor de un eje compuesto por colágeno V. Estos colágenos pertenecen al grupo de colágenos fibrilares. En el adulto, el colágeno I es, por término medio, seis veces más abundante que el colágeno III.

La proporción de colágeno I aumenta al acercarse a la hipodermis.

40 La relación colágeno I/colágeno III disminuye durante el envejecimiento. Se observa un aumento exponencial de formación de puentes químicos entre las fibras de colágeno debido a la reacción de glucosilación no enzimática de Maillard. Esta formación de puentes químicos del colágeno envejecido produce una rigidificación creciente de las fibras que las hace más resistentes al ataque por colagenasas y por radicales libres. De este modo se ralentiza su degradación y renovación.

45 El fibroblasto es una célula clave del tejido conjuntivo que interviene en la formación y estabilización de las fibras elásticas, pero también en su distrofia y lisis. Durante el envejecimiento, el fibroblasto disminuye su actividad y esta célula en reposo se denomina frecuentemente fibrocito. Se vuelve globuloso, con disminución de su citoplasma y rarefacción de su retículo endoplásmico cuyas vesículas están muy dispersas. El citoesqueleto toma un aspecto fasciculado. Esta célula ya no se pone más en contacto con el colágeno.

50 Se comprende, tras la lectura de lo anterior, la importancia del colágeno en la estructura de la dermis y por consiguiente, la necesidad de estimular y acelerar su síntesis para prevenir, retrasar o combatir el envejecimiento de la piel, y con el fin de favorecer los procesos de cicatrización.

El objeto de la presente invención es proporcionar un producto que permita estimular y/o acelerar la síntesis de colágeno de tipo I en un mamífero en particular en el ser humano.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un producto que permita tratar, de manera preventiva o curativa, en un mamífero en general, y en particular en el ser humano, el envejecimiento de la piel y/o la aparición de signos de envejecimiento de la piel.

5 Recientemente, para la prevención o el tratamiento del envejecimiento cutáneo, se han desarrollado técnicas dermatológicas con fines estéticos, tales como exfoliación, tratamiento con láser, lámparas de destello pulsadas, tratamientos con radiofrecuencia, tratamientos con LED, etc.

Estas técnicas de tratamiento cosméticas o dermatológicas pueden inducir una abrasión cutánea que después requiere una cicatrización y/o una neosíntesis de fibras para efectos reestructurantes dérmicos con fines anti-edad.

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto que favorezca la cicatrización de la piel de un mamífero y en particular de un ser humano.

La presente invención también tiene por objeto proporcionar un producto que, durante un tratamiento cosmético y/o dermatológico seleccionado entre los tratamientos citados anteriormente, permita favorecer, en un mamífero y en particular en un ser humano, la neosíntesis de colágeno y optimizar la remodelación de la piel.

15 Adicionalmente, otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel para prevenir, retrasar o combatir la aparición de signos de envejecimiento y/o daños en la piel relacionados con la edad y/o para favorecer la neosíntesis de colágeno y/o para optimizar la remodelación de la piel durante un tratamiento dermatológico seleccionado entre un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con LED, una exfoliación y una microdermoabrasión.

20 Para conseguir estos objetos, el solicitante ha descubierto una asociación que comprende al menos un bioflavonoide, más particularmente la tilirosida, y al menos un péptido, el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato o Palm-Lys-Val-Dab-OH, dotada de propiedades ventajosas.

El péptido Palm-Lys-Val-Dab-OH es conocido en la técnica anterior por sus acciones biológicas tales como la estimulación de la síntesis de la laminina V y la estimulación de la síntesis de colágeno I. Se describe por sus aplicaciones como un activo anti-envejecimiento, antiarrugas y reparador.

25 La tilirosida ya se ha descrito en la técnica anterior como un activo anti-envejecimiento para las pieles sensibles y como un agente protector contra el estrés oxidativo y los procedimientos de microinflamación. También se conoce por sus propiedades antialérgicas, antielastasa y anticolagenasa.

30 De esta manera, en el documento US 2004/0081675 la tilirosida se describe y se reivindica como filtro UV, agente antioxidante, agente anti-radicales libres, activo contra el estrés oxidativo, anti-envejecimiento, antialérgico, antiinflamatorio y estabilizador de filtros UV.

El documento EP 1 393 733 describe la tilirosida para el tratamiento del eccema atópico. Además, se menciona la utilización de una composición que comprende tilirosida para tratar las patologías que afectan al colágeno.

Sin embargo en ninguno de estos documentos se menciona o se sugiere que la tilirosida tenga una actividad estimulante de la síntesis del colágeno I.

35 Nunca se ha descrito la asociación que comprende tilirosida y palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato, así como su actividad estimuladora de la síntesis de colágeno.

En efecto, de manera sorprendente, el solicitante ha descubierto que la asociación de la tilirosida y el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato presenta una actividad estimuladora de la síntesis de colágeno I, y que esta actividad es muy superior a la suma de los efectos de cada uno de estos activos por separado.

40 Una propiedad notable de la asociación de la presente invención es que presenta efectos en proporciones más importantes que las razonablemente conseguidas por la simple adición de los efectos de cada uno de sus componentes por separado.

Una ventaja de esta propiedad en una composición cosmética o dermatológica es permitir utilizar una cantidad inferior de cada uno de estos productos a la que generalmente se admite utilizar.

45 De esta manera, la presente invención tiene por objeto una asociación que comprende al menos un bioflavonoide, la tilirosida y al menos un péptido, el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato.

La tilirosida (C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>) es un compuesto conocido y disponible en el comercio. Para realizar la presente invención, puede utilizarse en forma pura o en forma de extracto vegetal. Lo comercializa Merck KgaA en forma purificada a más del 95 %. El documento WO 2006/099930 describe la preparación de tilirosida a partir de plantas.

50 El palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato lo comercializa la sociedad Pentapharm en solución al 0,2 % en un disolvente hidroglicerinado.

De preferencia, el porcentaje en peso de la tilirosida (T) con respecto al palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato (P), T/P está comprendido entre 0,1 y 1000, ventajosamente entre 0,25 y 200.

La presente invención también tiene por objeto una composición cosmética y/o dermatológica que comprende una asociación tal como se describe anteriormente en un vehículo cosmética o dermatológicamente aceptable.

5 Los vehículos cosméticamente aceptables, es decir vehículos compatibles con la piel se presentan en cualquiera de las formas conocidas por el experto en la materia y normalmente utilizadas para una aplicación tópica, particularmente en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, una solución acuosa, oleaginosa o hidroalcohólica, un gel acuoso u oleaginoso, un producto anhídrido líquido, pastoso o sólido, una dispersión de aceite en una fase acuosa.

10 La composición de la invención también puede contener adyuvantes habitualmente utilizados en los campos cosmético y dermatológico tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, activos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, filtros, cargas, pigmentos, agentes quelantes y colorantes.

15 La composición de la invención puede estar en forma de crema, gel, suero, loción, leche o aceite. Puede, dado el caso, aplicarse sobre la piel en forma de aerosol. También puede presentarse en forma sólida, por ejemplo en forma de barra.

20 De preferencia, esta composición comprende del 0,01 al 10 % en peso de tilirosida y del 0,0001 al 1 % en peso de palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato. Ventajosamente, la composición comprende del 0,01 al 1 % en peso de tilirosida y del 0,005 al 0,5 % en peso de palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato. De manera incluso más ventajosa, la composición comprende del 0,05 al 0,5 % en peso de tilirosida y del 0,001 al 0,1 % en peso de palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato.

La composición según la presente invención puede utilizarse para estimular y/o acelerar la síntesis de colágeno de tipo I. Esta estimulación y/o la aceleración de la síntesis de colágeno I se debe al efecto sinérgico de la asociación de la tilirosida y del palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato.

25 Esta propiedad de la composición de la presente invención puede utilizarse en cualquiera de las circunstancias en la que se desea una neosíntesis de colágeno.

Por consiguiente, la composición según la presente invención puede utilizarse para prevenir, retrasar o combatir el envejecimiento de la piel y/o la aparición de signos de envejecimiento de la piel.

30 En el contexto de la invención, por signos de envejecimiento de la piel se entiende todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel debidas al envejecimiento cronobiológico y fotoinducido. Estos signos de envejecimiento cutáneo son, por ejemplo, la aparición de arrugas y líneas de expresión, flacidez cutánea, piel marchita, piel debilitada y piel apagada y/o sin brillo, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel. Entre los signos de envejecimiento cutáneo también pueden mencionarse todas las modificaciones internas de la piel que no se traducen sistemáticamente por un aspecto exterior modificado, por ejemplo, todas las degradaciones internas de la piel y en particular la degradación del colágeno.

35 Adicionalmente, la aparición de estrías debido a la rotura de fibras de colágeno y de fibras elásticas particularmente después de un estiramiento demasiado rápido y demasiado brusco de la piel, también puede prevenirse y/o tratarse con la composición de la invención.

Las estrías aparecen frecuentemente durante el embarazo o después de un cambio de peso considerable o incluso un crecimiento rápido.

40 Algunos tratamientos cosméticos y/o dermatológicos con fines estéticos pueden inducir una abrasión cutánea que requiere una cicatrización y/o una neosíntesis del colágeno para optimizar la remodelación de la piel. Entre estos tratamientos pueden citarse un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con un diodo electroluminiscente LED (*Light Emitted Diode*), una exfoliación y una microdermoabrasión.

45 Los tratamientos dermatológicos o cosméticos con láser tienen por objeto la prevención y el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

Generalmente, en función del objetivo a alcanzar se utilizan diferentes tipos de láser. Cualquiera que sea el tipo de láser utilizado, se observa un efecto beneficioso sobre la remodelación de la piel.

50 Los láseres ablativos tienen por principio destruir capas muy delgadas de la piel. Durante el tratamiento, la luz láser volatiliza la epidermis y la parte más superficial de la dermis. De este modo estos dos espesores se eliminan. En la dermis, principalmente son las fibras de elastina alteradas las que se eliminan, pero también hay un efecto térmico que conduce a la formación de nuevas fibras de colágeno.

Los láseres utilizados aquí son láseres de CO<sub>2</sub> y/o erbio.

- El láser de CO<sub>2</sub> (10 600 nm) utilizado en modo continuo induce una abrasión cutánea con coagulación y se dirige de preferencia a un fotoenvejecimiento marcado. La cicatrización requiere aproximadamente 7 días.
- 5 El láser Er-Yag por pulsos (2950), puramente ablativo (sin coagulación, debido a la inducción de sangrados), induce una renovación más ligera y se dirige a un fotoenvejecimiento menos marcado. La cicatrización es más rápida (eliminación de 7 días aproximadamente).
- Los láseres de remodelación y las lámparas de rejuvenecimiento, proporcionan resultados más modestos y prácticamente sin efectos secundarios.
- Sin dar lugar a lesiones epidérmicas, los láseres de remodelación inducen una neosíntesis de colágeno. Mejoran la tonicidad y la textura de la piel y alisan el relieve (líneas de expresión).
- 10 Se utilizan dispositivos cuya amplitud de onda se absorbe de preferencia bien por el agua de la dermis, o por los vasos superficiales de la dermis. Pueden utilizarse láseres que emitan en infrarrojo (1064, 1320, 1450, 1540 nm), en luz visible (láser pulsado de colorante, láser KTP) y lámparas pulsadas.
- 15 Una nueva técnica, el realisamiento fraccionado (fototermólisis fraccionada) puede combinar las ventajas de los dos métodos anteriores y de nuevas técnicas que actúan más específicamente sobre la flacidez cutánea. Esta técnica está basada en un láser (1500 nm) que no recorre toda la superficie sino que realiza impactos de 100 micras de diámetro. En cada sesión, se trata un 20 % de la dermis. La cicatrización es rápida (eritema moderado asociado a un aspecto pseudobronceado).
- Los tratamientos con radiofrecuencia RF (dolorosos) y con aparato de luz infrarroja de 1100 a 1800 nm se utilizan para prevenir y/o tratar la flacidez cutánea.
- 20 La exfoliación es otra técnica no quirúrgica que permite eliminar un espesor cutáneo preciso y controlado, inducir una regeneración sana de la capa destruida y una estimulación anabólica de las capas subyacentes. Las exfoliaciones se clasifican en ligeras, medias e intensas en función de la capa cutánea destruida. Las complicaciones debidas a exfoliación son por tanto más graves cuanto más intensa es la exfoliación.
- 25 La microdermoabrasión comprende la proyección de cristales de hidróxido de aluminio y la aspiración. Se puede jugar con la fuerza de la aspiración, la velocidad de proyección y número de pasos sobre la misma zona para modular la abrasión que puede ser epidérmica (exfoliación del estrato córneo), dérmica superficial (con y sin sangrado), dérmica (con sangrado).
- Es evidente, a partir de lo descrito anteriormente, que todas estas técnicas con fines cosméticos y/o dermatológicos pueden provocar diferentes grados de abrasión cutánea que después requieren cicatrización.
- 30 La composición según la presente invención puede utilizarse para estimular y/o favorecer la cicatrización.
- En particular puede utilizarse para favorecer o estimular la cicatrización después de un tratamiento cosmético o dermatológico tales como los descritos anteriormente. Pero también puede utilizarse para favorecer o estimular la cicatrización de una lesión debido a una herida o una intervención quirúrgica.
- 35 La composición objeto de la invención también puede utilizarse para favorecer la neosíntesis de colágeno y para optimizar la remodelación de la piel durante un tratamiento dermatológico o cosmético seleccionado entre un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con LED, una exfoliación, microdermoabrasión.
- 40 En particular, esta composición puede utilizarse como producto cicatrizante que acompaña a tratamientos tales como los tratamientos con láser, exfoliación, microdermoabrasión, etc. En este caso, se aplica sobre la piel después del tratamiento cosmético o dermatológico y la aplicación se renueva de manera repetida con una frecuencia que puede variar de 1 a 5 veces al día y hasta obtener un resultado satisfactorio.
- 45 La composición según la presente invención también puede utilizarse durante uno de los tratamientos mencionados anteriormente en las zonas tratadas, para optimizar los resultados de los tratamientos (por ejemplo: rejuvenecimiento). La composición de la invención posee un efecto potencializador que refuerza la acción del tratamiento dermatológico o cosmético. En este caso, la composición se aplica en la zona cutánea a tratar poco antes (algunos minutos o algunas horas) de comenzar cada acto de tratamiento cosmético o dermatológico.
- 50 Además, la composición de la invención puede utilizarse diariamente como un producto antienvjecimiento o favorecedor de la cicatrización.

La presente invención también tiene por objeto un tratamiento un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel para prevenir, retrasar o combatir los daños en la piel relacionados con la edad y/o la aparición de signos de envejecimiento de la piel, para favorecer la cicatrización y/o la neosíntesis de colágeno y para optimizar la remodelación de la piel durante un tratamiento dermatológico seleccionado entre un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con LED, una exfoliación y una microdermoabrasión, comprendiendo dicho procedimiento la aplicación en la piel de la composición que constituye el objeto de la presente invención. Esta aplicación puede realizarse antes del tratamiento dermatológico o cosmético, puede intervenir entre dos actos de este tratamiento o puede ser posterior a este tratamiento. Esta aplicación en las zonas cutáneas en cuestión puede repetirse con una frecuencia y durante un tiempo que el experto en la técnica sabe adaptar en función del individuo y del tratamiento dermatológico o cosmético asociado.

Cualquiera que sea el objetivo, se puede proponer una aplicación diaria, una o dos veces al día, durante un tiempo de algunos días a varios meses.

La invención se comprenderá mejor, y otras características de la misma aparecerán más claramente tras la lectura del siguiente ejemplo y que hace referencia a la Figura 1 que representa el efecto sinérgico de la asociación de la tilirosida y el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato sobre la síntesis de colágeno de tipo I en fibroblastos normales adultos.

La invención se define en las reivindicaciones

### **Ejemplo 1**

Visualizando la inmunolocalización del colágeno de tipo I en los fibroblastos humanos normales adultos, se ha podido demostrar el efecto sinérgico de la asociación de la tilirosida y el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato sobre la síntesis de colágeno de tipo I, proteína principal de la matriz extracelular de la dermis.

#### Producto a ensayar:

Se utilizó palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato  $2.10^{-3}$  % (P1), tilirosida  $5.10^{-4}$  % (P2), la asociación de estos dos activos (P1\*P2) anteriores y una muestra de control (C).

En placas de 6 pocillos con portaobjetos de cristal se sembraron fibroblastos a razón de 70.000 células por caja en medio MEM (Medio Esencial Mínimo).

48 horas después, las células se trataron o no (muestra de control) con palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato o con tilirosida o con la asociación de los dos activos y se incubaron en una estufa durante 72 horas a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %.

Cada tapiz celular se aclaró después y se fijó con metanol (-20 °C) antes de proceder al revelado del colágeno de tipo I por inmunofluorescencia.

#### Inmunolocalización del colágeno de tipo I

Las células se incubaron con anticuerpo primario anti-colágeno I (*Sigma*, dilución 1:100) (fuente: ratón) y después con anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con TRITC (*Abcys*, dilución 1:100). El tiempo de incubación entre cada anticuerpo es de 1 hora. Los núcleos celulares se revelaron con marcador Dapi.

Sobre el portaobjetos de cristal se dispuso un cubreobjetos y después y se observó al microscopio de fluorescencia (Nikon Eclipse 50i). Se fotografiaron diversos campos de la población celular. Las imágenes de fluorescencia TRITC indican las regiones de localización del colágeno de tipo I. Las imágenes de fluorescencia DAPI indican los núcleos celulares y por tanto el número de células por campo. Los revelados fotográficos se analizaron mediante el programa informático de análisis de imágenes Lucia.

#### Análisis estadístico y resultados

La intensidad de marcado del colágeno se observó en 14 y 15 revelados fotográficos según las condiciones.

Esta intensidad de fluorescencia se relacionó con el número de células por revelado.

Las diferencias de media entre las poblaciones se estudiaron mediante análisis de varianza (Anova, *ANalysis Of Variance*). Este procedimiento utiliza medidas de varianza para determinar el carácter significativo, o no, de las diferencias de media medidas en las poblaciones.

Los resultados obtenidos presentados en la figura 1 muestran que el palmitoil Lisina-Valina-5 diamino-hidroxitirato produce un aumento, estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ), del colágeno por los fibroblastos de piel humana con respecto a la muestra de control no tratada.

La tilirosida estimula de manera menos importante pero estadísticamente significativa ( $p=0,0015$ ), la expresión del colágeno de tipo I.

5 La presencia simultánea del palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato y de la tilirosida produce una estimulación más importante de la síntesis del colágeno de tipo I que cada uno de los constituyentes por separado (interacción significativa  $p=0,0278$ ).

Este efecto sinérgico produce una sobreexpresión del colágeno de tipo I.

### Ejemplos de composiciones

10 El péptido utilizado en los ejemplos de las siguientes composiciones es el palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato, en forma la comercial proporcionada por la sociedad Pentapharm en solución al 0,2 % en un disolvente hidroglicerinado.

Los porcentajes son porcentajes en peso con respecto al peso total de la composición.

#### EMULSIÓN E/H CICATRIZANTE

	%
GLICERINA	5,00
SULFATO DE MAGNESIO	0,70
SULFATO DE ZINC	0,35
SULFATO DE COBRE	0,10
GLICOLES	5,00
PEG 30 DIPOLIHIDROXIESTEARATO	4,00
TRIGLICÉRIDOS C16-C18 HIDROGENADOS	5,00
COPOLÍMERO PEG-45/DODECILGLICOL	1,20
TRIGLICÉRIDOS C8 C10	19,00
ACEITE DE VASELINA LÍQUIDA	8,00
CERAMIDA 3	0,10
ÓXIDO DE ZINC	4,00
TILIROSIDA	0,10
ACETATO DE TOCOFEROL	0,20
PÉPTIDO	1,00
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.P 100

#### GEL ANTIENVEJECIMIENTO

	%
GELIFICANTE POLIMÉRICO	1,00
GLICOLES	5,00
TILIROSIDA	0,10
PÉPTIDO	1,00
QUELANTE	0,10
CONSERVANTE	0,10
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.P 100

15

#### EMULSIÓN H/E ANTIENVEJECIMIENTO

	%
CETEARIL GLUCÓSIDO	3,50
MONOSTEARATO DE GLICEROL AE	2,50
TRIGLICÉRIDOS C8 C10	5,00
MANTEQUILLA DE KARITÉ	3,00
CETEARIL OCTANOATO	7,00
ALCOHOL CETÍLICO	0,30
ALCOHOL ESTEARÍLICO	0,30
SILICONA	0,50
CONSERVANTE	0,10

## ES 2 445 202 T3

(continuación)

GLICOLES	3,00
SILICONA VOLÁTIL	5,00
GLICERINA	5,00
TILIROSIDA	0,20
PÉPTIDO	1,00
ACETATO DE TOCOFEROL	0,20
GELIFICANTE	0,30
QUELANTE	0,20
COLORANTE	0,06
SOSA	C.S. pH
AGUA DESMINERALIZADA	C.S.P 100



**REIVINDICACIONES**

1. Asociación que comprende tilirosida y palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato.
2. Asociación según la reivindicación 1, en la que el porcentaje en peso de tilirosida (T) con respecto a palmitoil Lisina-Valina-5 diaminohidroxibutirato (P) T/P está comprendido entre 0,1 y 1000, ventajosamente entre 0,25 y 200.
- 5 3. Composición cosmética y/o dermatológica que comprende una asociación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en un vehículo cosmética o dermatológicamente aceptable.
4. Composición cosmética y/o dermatológica que comprende:
  - del 0,01 al 10 % en peso de tilirosida, ventajosamente del 0,05 al 0,5 %;
  - 10 - del 0,0001 al 1 % en peso de palmitoil Lisina-Palm-Lys-Valina-5 diaminohidroxibutirato, ventajosamente del 0,001 al 0,1 %.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, estando dicha composición en una forma seleccionada entre: una crema, un gel, un suero, una loción, una leche y un aceite.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso para estimular y/o acelerar la síntesis de colágeno de tipo I.
- 15 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso para prevenir, retrasar o combatir el envejecimiento de la piel y/o la aparición de signos de envejecimiento de la piel.
8. Composición según la reivindicación 7, en la que los signos de envejecimiento de la piel son seleccionados entre arrugas, líneas de expresión, flacidez cutánea, piel marchita, piel debilitada y piel apagada y/o sin brillo.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso para prevenir o combatir las estrías.
- 20 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso para favorecer la cicatrización.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 para su uso para favorecer la neosíntesis de colágeno y para optimizar la remodelación de la piel durante un tratamiento dermatológico o cosmético seleccionado entre: un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con LED, una exfoliación y una microdermoabrasión.
- 25 12. Procedimiento de tratamiento cosmético de la piel para prevenir, retrasar o combatir los daños en la piel relacionados con la edad y/o la aparición de signos de envejecimiento y/o para favorecer la neosíntesis de colágeno y/o para optimizar la remodelación de la piel durante un tratamiento dermatológico seleccionado entre un tratamiento con láser, un tratamiento con lámpara de destello pulsada, un tratamiento con radiofrecuencia, un tratamiento con LED, una exfoliación y una microdermoabrasión, **caracterizado porque** sobre la piel se aplica una composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.
- 30

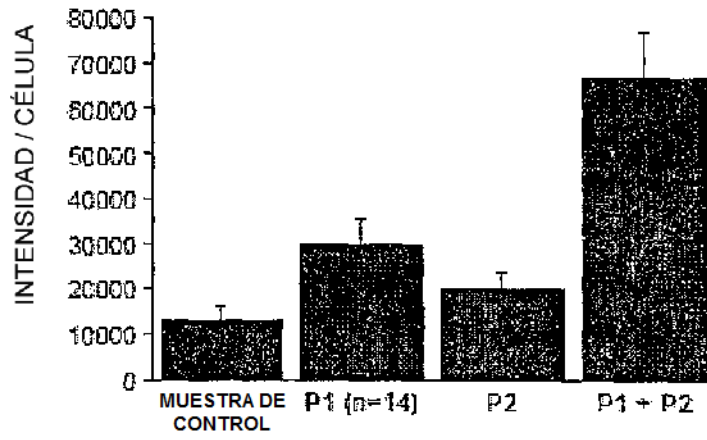


FIGURA 1