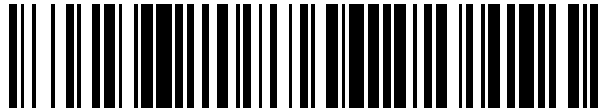


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 495**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 31/726 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09783522 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2346573**

54 Título: **Uso de sulfato de heparano en preparaciones cosmetológicas y dermatológicas**

30 Prioridad:

20.11.2008 EP 08169547

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

15.10.2014

73 Titular/es:

**LABORATORI DERIVATI ORGANICI S.P.A.
(100.0%)
Via M. Barozzi, 4
20122 Milano, IT**

72 Inventor/es:

DE AMBROSI, LUIGI

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 507 495 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de sulfato de heparano en preparaciones cosmetológicas y dermatológicas

5 **[0001]** La presente invención se refiere a preparaciones cosmetológicas y dermatológicas que hacen uso de sulfato de heparano.

[0002] Los heparanos se extraen de heparinoides que constituyen un subproducto en la purificación de la heparina a partir de mucosa intestinal de cerdo. Son isómeros estructurales formados durante la síntesis de los
10 glicosaminoglicanos (GAG); estructuras altamente sulfatadas y epimerizadas son típicas de la heparina, mientras que estructuras altamente epimerizadas y menos sulfatadas en N y O son típicas de estructuras similares a la heparina que presentan baja actividad anticoagulante.

[0003] Se sabe que los proteoglicanos endógenos (PG) desempeñan una función importante en la
15 cicatrización (V. Prathiba y S. Gupta: Cutaneous wound healing: Significance of proteoglycans in scar formation". Current Science, vol. 78, nº 6, 2000). Sin embargo, la técnica anterior no describe el efecto de la administración de proteoglicanos y, más específicamente, de sulfato de heparano en aplicaciones cosmetológicas y dermatológicas.

[0004] La presente invención se refiere a preparaciones cosmetológicas y dermatológicas que comprenden
20 sulfato de heparano, y su uso como agente blanqueante, antiarrugas, lenitivo y antioxidante. Se ha encontrado sorprendentemente que el sulfato de heparano es eficaz en el tratamiento de las condiciones anteriormente mencionadas.

[0005] En otra realización, la invención se refiere a dispositivos médicos que hacen uso del sulfato de
25 heparano en el campo cosmetológico y dermatológico.

[0006] En una realización preferida, las preparaciones cosmetológicas y dermatológicas según la invención hacen uso de sulfato de heparano purificado. En realidad, la purificación del sulfato de heparano es una etapa importante con el fin de eliminar compuestos residuales que se extraen con el sulfato de heparano, pero presentan
30 diferentes características.

[0007] El procedimiento de purificación se caracteriza por las siguientes etapas: solubilización del sulfato de heparano en agua, adsorción sobre una resina de intercambio aniónico, desorción de la resina en condiciones que producen desorción selectiva del sulfato de heparano.
35

[0008] La resina de intercambio aniónico es preferentemente una resina de intercambio aniónico macroporosa de base fuerte tal como, por ejemplo, Lewatit™ S 6328 A. La adsorción se realiza mezclando una cantidad suficiente de perlas de resina. Preferentemente, la cantidad de perlas es superior a 15 g de resina por gramo de sulfato de heparano, más preferentemente comprende entre 18 y 25 g de resina por gramo de sulfato de heparano.
40

[0009] Después de la adsorción sobre la resina de intercambio aniónico, el sulfato de heparano se desorbe selectivamente usando una sal de metal alcalino o alcalinotérreo, preferentemente un halogenuro o un acetato. Ejemplos de sales adecuadas son dicloruro de magnesio, diacetato de magnesio, cloruro sódico, acetato sódico, cloruro de potasio y acetato de potasio. El pH de la disolución de sal está preferentemente comprendido entre 7,0 y
45 10,0. La concentración de sal es importante con el fin de lograr la desorción completa y selectiva del sulfato de heparano. Un intervalo preferido de concentración comprende entre 0,3 M y 1,0 M, más preferentemente entre 0,5 M y 0,8 M. En realidad, si la concentración de sal es demasiado baja, la desorción del sulfato de heparano es incompleta. Si la concentración es demasiado alta, la desorción no es selectiva y, junto con el sulfato de heparano, también se desorben compuestos altamente sulfatados.
50

[0010] Después de la desorción de la resina de intercambio aniónico, el sulfato de heparano se pasa opcionalmente adicionalmente sobre una resina catiónica y sobre una resina aniónica. Un ejemplo de resina aniónica adecuada es Amberlite Forte IR 120™. Un ejemplo de una resina catiónica adecuada es Amberlite Forte IRA 410™.
55

[0011] El sulfato de heparano purificado según la invención se probó en diversas aplicaciones dermatológicas y cosmetológicas. Más específicamente, el sulfato de heparano se probó para efectos blanqueantes, lenitivos y anti-
edad. En todas estas aplicaciones, el sulfato de heparano mostró una actividad significativa.

[0012] Una realización preferida de la presente invención se refiere a una composición cosmetológica que comprende sulfato de heparano.

[0013] Preferentemente, las composiciones cosmetológicas según la invención comprenden del 0,01 % en peso al 5 % en peso de sulfato de heparano, más preferentemente del 0,05 % en peso al 2 % en peso, incluso más preferentemente del 0,1 % en peso al 1,0 % en peso.

[0014] El peso molecular en peso (M_w) del sulfato de heparano adecuado en las aplicaciones cosmetológicas y dermatológicas de la invención está preferentemente comprendido entre 6.000 y 12.000 Da.

[0015] Las composiciones cosmetológicas según la invención comprenden opcionalmente otras sustancias tales como conservantes, emulsionantes, estabilizadores, humectantes, antioxidantes, que se incluyen normalmente en composiciones cosmetológicas y dermatológicas.

[0016] En una realización preferida, las composiciones según la presente invención se usan como producto anti-edad. Muchos productos anti-edad frecuentemente reivindican su capacidad para inducir un aumento en la proliferación celular o en la síntesis de proteínas sobre fibroblastos, con una mejora asociada en la firmeza y espesor celulares.

[0017] Los fibroblastos son el principal componente celular en el tejido conjuntivo de la dermis y pueden sintetizar alta cantidad de colágeno y elastina, los principales componentes de la dermis que desempeñan una función esencial en el espesor y aspecto de la piel. El aumento en la cantidad de proteínas para la célula estimula la capacidad de los fibroblastos para sintetizar colágeno y elastina.

[0018] Otra reivindicación para los cosméticos anti-edad y protectores es su actividad en contrarrestar el estrés oxidativo y la liberación de radicales libres en la piel. El estrés oxidativo es una de las principales causas del proceso de envejecimiento y participa en el desarrollo de muchas enfermedades humanas graves. La exposición a rayos UVA, contaminantes, humo del tabaco, además de la dieta, ingesta de fármacos o patologías puede aumentar el nivel de actividad oxidante en las células de la piel o disminuir la eficacia de sistemas antioxidantes endógenos.

Tras la exposición al estrés oxidativo puede producirse formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), lesiones a la membrana celular y a ADN en la célula, conduciendo a la transformación celular o incluso muerte. La inducción de la proliferación de fibroblastos y la síntesis de proteínas en células de la dermis son de gran preocupación para los activos dirigidos a productos tópicos anti-edad.

[0019] Se ha encontrado que las composiciones que comprenden sulfato de heparano son eficaces tanto como composiciones antiarrugas como composiciones antioxidantes.

Parte experimental

[0020] Se midieron azufre orgánico, ácido urónico, glucosamina, rotación óptica, nitrógeno total y APTT según la Farmacopea Europea, 4ª edición. Se realizó electroforesis según R. Cappelletti y col. "A new Electrophoretic method for the separation of all Gags" Anal. Biochem. 99:311-315 (1979).

[0021] Se determinó la masa molecular (M_w) por cromatografía de exclusión por tamaño (Farmacopea Europea 4ª ed.: 2.2.30 y 2.2.46 para técnicas de cromatografía y 01/2002:0828 pág. 1297 para el procedimiento).

Purificación de sulfato de heparano

[0022] Se disolvieron 5 g de sulfato de heparano de mucosa intestinal de cerdo en 200 ml de agua desmineralizada. Se añadieron 90 g de Lewatit S 6238 A™ a la disolución. La mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente durante 72 h y luego se filtró. El filtrado se analizó y no se detectó sulfato de heparano.

[0023] La resina se lavó, se transfirió a una columna (diámetro 3 cm, longitud 40 cm) y se eluyó con una disolución al 5 % en peso de $MgCl_2$ a pH 8,5.

[0024] Se recogen los primeros 300 ml, después de lo cual la disolución no mostró presencia de sulfato de heparano (reacción negativa a amonio cuaternario).

[0025] La disolución se lleva a pH = 6 con una disolución al 10 % de ácido clorhídrico y el sulfato de heparano

se precipita añadiendo 600 ml de acetona. La suspensión se deja a 15 °C durante 12 h. Entonces, el sólido se recoge, se disuelve en 50 ml de agua y se precipita añadiendo 100 ml de acetona.

5 **[0026]** Entonces, el sulfato de heparano se disuelve en 100 ml de agua y la disolución se pasa sobre una resina Amberlite Forte IR 120™ y luego sobre una resina Amberlite Forte IRA 410™. El eluato se neutraliza añadiendo una disolución al 5 % en peso de NaOH hasta pH 6. El agua se evapora a vacío, el sólido se filtra sobre un filtro de 0,45 µm y se liofiliza. Rendimiento: 4,12 g.

10 **[0027]** Análisis: Rotación = +50,62°. S orgánico = 9,07 %. Ácido urónico = 31,97 %. Glucosamina = 37 %. N total = 2,26 %. APTT = 6,31 U/mg. Mw = 7538 Da (antes de la purificación 8729 Da).

PRUEBA para LA EVALUCIÓN DE LA EFICACIA BLANQUEANTE

15 ***In vitro* - Evaluación de la actividad blanqueante de un material de partida sobre cultivos celulares - Procedimiento de prueba**

20 **[0028]** El efecto blanqueante *in vitro* del SH se detectó por medición del contenido de melanina sobre células de melanoma B16 (células similares a fibroblastos pueden producir melanina) después de 6 días de contacto con SH a 2 concentraciones diferentes: 0,1 mg/ml (0,01 %) y 0,05 mg/ml (0,005 %).

[0029] El control negativo (CN) se representó por células sin tratar (célula sin ninguna sustancia). El control positivo (CP) se representó por células tratadas con hidroquinona 5 µg/ml (0,0005 %). Basándose en los resultados obtenidos, la sal de sodio del sulfato de heparano (SH) muestra efecto blanqueante *in vitro*.

25 **Tabla I**

	Contenido de melanina (µg de melanina/mg de proteína)	% de inhibición de la síntesis de melanina frente a CN
SH (0,01 %)	41,9	10,3
SH (0,005 %)	44,4	5,2
CP: Hidroquinona (0,0005 %)	10,8	76,8
CN: células sin tratar	46,8	---

***In vivo* - Evaluación de la eficacia blanqueante de una formulación cosmética en 20 voluntarios**

30 **Procedimiento de prueba:**

[0030] La prueba se realizó en el modo de enmascaramiento único. Se presentaron 20 voluntarios (edad entre 40-50 años) con manchas de la edad (mano, frente, brazo, cara, cuello). La región con manchas de la edad se dividió en dos zonas: una para el tratamiento con la sustancia probada, una con placebo. Las manchas se trataron durante 30 días consecutivos: 1 aplicación (1 mg de sustancia) / dado sobre el área probada (150-200 cm²) [según la normas de Colipa].

[0031] La sustancia probada fue una emulsión de la siguiente composición:

40 agua, palmitato de etilhexilo, alcohol cetearílico, 0,9 % de sal de sodio del sulfato de heparano, carbómero, acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C-10-30, hidróxido sódico, fenoxietanol, propilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, EDTA de disodio.

45 **[0032]** El placebo fue una emulsión de la siguiente composición:

agua, palmitato de etilhexilo, alcohol cetearílico, carbómero, acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C-10-30, hidróxido sódico, fenoxietanol, propilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, EDTA de disodio.

50 **[0033]** La evaluación (IM – índice de melanina por Mexameter MX 18) se hizo del siguiente modo:

T₀ - valor basal, valor del índice de melanina antes de la aplicación de la sustancia.

T₁₅ - valor del índice de melanina después de 15 días de la aplicación de la sustancia.

T₃₀ - valor final, valor del índice de melamina al final de la prueba (después de 30 días de aplicación de la sustancia).

Tabla II

5

	T ₀ IM ± desv est	T ₁₅ IM ± desv est	T ₃₀ IM ± desv est
SH 0,9 %	229,09 ± 44,06	222,00 ± 58,37	220,81 ± 54,25
Placebo	199,89 ± 55,89	205,84 ± 55,95	215,07 ± 75,45

[0034] La disminución del IM (índice de melamina) en el área tratada con la sustancia probada, frente al IM de la tratada con placebo, después de 30 días de aplicación, resultó ser estadísticamente relevante ($p < 0,01$). Por tanto, se confirmó el efecto blanqueante de la sustancia probada (emulsión con 0,9 % de sal de sodio del sulfato de heparano).

PRUEBA PARA LA EVALUACIÓN DE EFICACIA LENITIVA

In vitro - Prueba de desgranulación sobre células basófilas con materiales de partida cosméticos -

15 Procedimiento de prueba

[0035] Células basófilas, cuando se ponen en contacto con sustancias irritantes, dan su respuesta bioquímica que es la secreción (por desgranulación) de sustancias (tales como histamina, leucotrienos, enzimas proteolíticas como hexosaminidasa) que contribuyen a acontecimientos inflamatorios.

20

[0036] La inhibición en células basófilas de la desgranulación es una medida del efecto lenitivo (antipicor) de una sustancia. El efecto lenitivo *in vitro* del SH se detectó por medición de la liberación de β -hexosaminidasa después de 2 h de contacto con SH a 4 concentraciones diferentes: 10 mg/ml (1 %), 5 mg/ml (0,5 %), 1 mg/ml (0,1 %), 0,2 mg/ml (0,02 %).

25

[0037] El control negativo (CN) se representó por células sin tratar (células sin ninguna sustancia). El control positivo (CP) se representó por el estímulo de la desgranulación de basófilos (reticulando el receptor Fc ϵ RI con un anticuerpo policlonal específico contra la cadena α se estimula la desgranulación). La máxima estimulación (desgranulación) es: célula tratada con 1 % de Triton X-100. Los resultados se informan como densidad óptica (DO) a 405 nm.

30

Tabla III

	Liberación de β -hexosaminidasa DO a 450 nm
CN: células sin tratar	0,054
CP: desgranulación de basófilos	0,117
Estimulación máx	0,377
SH 10 mg/ml	0,066
SH 5 mg/ml	0,059
SH 1 mg/ml	0,062
SH 0,2 mg/ml	0,061
SH 10 mg/ml + CP	0,061
SH 5 mg/ml + CP	0,055
SH 1 mg/ml + CP	0,110
SH 0,2 mg/ml + CP	0,112

35 [0038] Basándose en los resultados obtenidos, la sal de sodio del sulfato de heparano (SH) muestra efecto lenitivo *in vitro*.

[0039] El nivel "natural" de β -hexosaminidasa, nivel sin ningún contacto con sustancia irritante, es 0,054 (DO a 450 nm). El SH solo (a diferente concentración) tiene el mismo efecto de control negativo, que significa que queda la célula con su nivel "natural" de β -hexosaminidasa. Esto confirma que el SH no tiene efecto sobre la desgranulación de células basófilas.

40

[0040] Cuando las células se ponen en contacto con una sustancia irritante (control positivo), el valor aumenta

a 0,117, o superior a 0,377 cuando está en contacto con Triton X-100 (1 %).

[0041] Cuando las células se ponen en contacto con tanto una sustancia irritante (control positivo) como SH, el nivel de β -hexosaminidasa disminuye de una forma dependiente de la dosis, con la mejor eficacia con SH al 0,5 % y 1 %, por tanto SH tiene un efecto lenitivo (antipicor).

In vivo - Evaluación de la eficacia lenitiva sobre una formulación cosmética en 20 voluntarios - prueba a corto plazo - Procedimiento de prueba

10 **[0042]** La prueba se realizó en el modo de enmascaramiento único. Se trataron 20 voluntarios (edad entre 36-52 años) sobre una zona tratada circunscrita de 1 cm² sobre la espalda cada voluntario: una para aplicación de sustancia de prueba, una para aplicación de placebo, y una para control (zona sin tratar). La prueba se realizó por una única aplicación (2 mg de sustancia) sobre el área probada (1 cm²) [según la normas de Colipa]. Tiempo total: 60 minutos después de la aplicación.

15 **[0043]** Las sustancia probada fue una emulsión de la siguiente composición: agua, palmitato de etilhexilo, alcohol cetearílico, 0,9 % de sal de sodio del sulfato de heparano, carbómero, acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C-10-30, hidróxido sódico, fenoxietanol, propilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, EDTA de disodio.

20 **[0044]** El placebo fue una emulsión de la siguiente composición: agua, palmitato de etilhexilo, alcohol cetearílico, carbómero, acrilatos/polímero reticulado de acrilato de alquilo C-10-30, hidróxido sódico, fenoxietanol, propilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, EDTA de disodio.

25 **[0045]** La reacción eritemagénica transitoria se induce por la exposición a una cantidad conocida de radiación UVB procedente de un estimulador solar. La valuación (IE - índice de eritema por Mexameter MX 18) se hizo del siguiente modo:

o T₀ - valor basal, valor del índice de eritema después de radiación UVB y antes de la aplicación de la sustancia

30 o T₁₅ -valor del índice de eritema después de 15 minutos de la aplicación de la sustancia

o T₃₀ -valor del índice de eritema después de 30 minutos de la aplicación de la sustancia

35 o T₆₀ -valor del índice de eritema después de 60 minutos de la aplicación de la sustancia

Tabla IV

	T ₀ IE ± desv est	T ₁₅ IE ± desv est	T ₃₀ IE ± desv est	T ₆₀ IE ± desv est
Sustancia probada	455,75 ± 64,63	439,55 ± 82,67	421,59 ± 72,31	406,39 ± 77,06
Placebo	453,21 ± 71,50	430,26 ± 76,22	415,69 ± 67,42	415,79 ± 75,18

40 **Tabla V**

	T ₀ frente a T ₁₅	T ₀ frente a T ₃₀	T ₀ frente a T ₆₀
Sustancia probada	- 4,19	- 8,29	- 11,24
Placebo	- 5,36	- 8,29	- 8,58

[0046] La disminución del IE (índice de eritema) en el área tratada con la sustancia probada frente al IE de la tratada con placebo, después de 60 minutos de la aplicación, resultó ser estadísticamente relevante (p< 0,1), y es estadísticamente relevante (p< 0,01) la disminución después de 60 minutos frente al valor basal. Por tanto, se ha confirmado el efecto lenitivo (reducción de rojez) de la sustancia probada (emulsión con 0,9 % de sal de sodio del sulfato de heparano).

PRUEBA para LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA ANTIARRUGAS

50 **[0047]** Evaluación *in vitro* de la actividad antienvjecimiento de productos cosméticos mediante la investigación de su actividad antioxidante y protectora contra UVA sobre cultivos celulares de queratinocitos humanos.

Procedimiento de prueba

[0048] El efecto antioxidante del SH se detecta por la medición de la reducción de radicales libres como especies reactivas de oxígeno (ROS) después de la exposición a 3 irradiaciones de UVA diferentes durante 1 minuto y 30 segundos (1' 30"), durante 3 minutos (3') y durante 4 minutos y 30 segundos (4' 30"), con SH a 7 concentraciones diferentes: 0,031 mg/ml (0,0031 %), 0,063 mg/ml (0,0063 %), 0,125 mg/ml (0,0125 %), 0,250 mg/ml (0,0250 %), 0,500 mg/ml (0,0500 %), 1,000 mg/ml (0,1000 %) y 9,000 mg/ml (0,9000 %). El control negativo (CN) fue: células sin tratar (células sin ninguna sustancia). El control positivo (CP) fue: vitamina C (0,15 mg/ml) (0,015 %).

10 **[0049]** La Tabla VI muestra los resultados obtenidos. Es evidente que la sal de sodio del sulfato de heparano (SH) muestra efecto antioxidante *in vitro*. La eficacia del SH al 0,1 % de concentración es comparable o incluso superior a la eficacia de la vitamina C. La eficacia del SH es mayor que la de la vitamina C incluso a exposición prolongada a radiación UVA (4' 30").

15

Tabla VI

	Exposición	Sal de sodio del sulfato de heparano mg/ml							Vit C mg/ml
		9,000	1,000	0,500	0,250	0,125	0,063	0,031	
% de inhibición de ROS	1' 30" UVA	30,7	38,7	30,6	28,0	23,5	25,4	25,3	33,5
	3' 00" UVA	31,6	35,7	29,1	22,9	14,2	21,8	20,1	31,4
	4' 30" UVA	26,3	30,4	24,7	18,1	10,3	13,7	6,2	12,7

***In vitro* - Evaluación de la actividad mitogénica de un material de partida**

20 **Procedimiento de prueba:**

[0050] El efecto mitogénico del SH se detecta por la medición de la proliferación de células de fibroblastos, medición de la síntesis de proteínas después de la exposición durante 48 horas y 72 horas, usando SH a 2 concentraciones diferentes: 0,1 mg/ml (0,01 %) y 0,05 mg/ml (0,005 %). El control negativo (CN) se representa por 25 células sin tratar, el control positivo (CP) es: EGF (factor de crecimiento epidérmico) (10 µg/ml) (0,001 %).

Tabla VII

	% de proliferación celular frente a CN	
	48 h	72 h
CP: EGF (10 µg/ml) (0,001 %)	112,5	121,6
SH 0,1 mg/ml (0,01 %)	110,5	118,1
SH 0,05 mg/ml (0,005 %)	106,7	118,2
	% de síntesis de proteínas frente a CN	
	48 h	72 h
CP: EGF (10 µg/ml) (0,001 %)	116,6	119,0
SH 0,1 mg/ml (0,01 %)	103,1	113,2
SH 0,05 mg/ml (0,005 %)	110,2	120,4

30 **[0051]** Basándose en los resultados obtenidos, la sal de sodio del sulfato de heparano (SH) muestra proliferación celular *in vitro* y eficacia de la síntesis de proteínas. El mayor efecto (18,2 % para la proliferación celular y 20,4 % para la síntesis de proteínas) se observa después de 72 horas desde la exposición a 0,05 mg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmetológica que comprende sulfato de heparano, en la que el sulfato de heparano tiene un peso molecular en peso comprendido entre 6.000 Da y 12.000 Da.
5
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el sulfato de heparano está presente a una concentración comprendida entre el 0,01 % en peso y el 5 % en peso.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que el sulfato de heparano está presente a una
10 concentración comprendida entre el 0,05 % en peso y el 2 % en peso.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que el sulfato de heparano está presente a una concentración comprendida entre el 0,1 % en peso y el 1 % en peso.
- 15 5. Composición cosmetológica según las reivindicaciones 1-4 que comprende además uno o más de los siguientes componentes: conservantes, emulsionantes, estabilizadores, humectantes, antioxidantes, y otros componentes que están incluidos en composiciones cosmetológicas y dermatológicas.
6. Uso de una composición según las reivindicaciones 1-5 como producto cosmético.
20
7. Uso de sulfato de heparano como agente anti-edad.
8. Uso de sulfato de heparano como agente blanqueante.