

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 534**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/99 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2008 E 12190685 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2567688**

54 Título: **Utilización de un agente natural en composiciones cosméticas**

30 Prioridad:

25.09.2007 FR 0706701

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

29.10.2015

73 Titular/es:

**LESAFFRE ET COMPAGNIE (100.0%)
41, rue Etienne Marcel
75001 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BORREILL, DOMINIQUE, MARIE, NOËLLE y
JÜSTEN, PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 534 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

Utilización de un agente natural en composiciones cosméticas

Campo de la invención

5 La presente invención tiene por objeto la utilización de un nuevo agente natural en composiciones cosméticas, así como en composiciones dermatológicas.

Técnica anterior

La manoproteínas son mananos ligados a proteínas que se encuentran principalmente en la pared de las levaduras donde tienen una función estructural y/o antigénica.

10 Las manoproteínas se utilizan habitualmente en enología, principalmente para la estabilización del vino (véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/013571, WO 01/046380 y WO 06/067147). La utilización de las manoproteínas para reducir la turbidez de las bebidas alcohólicas se describe en la solicitud WO 07/034986.

En la solicitud de patente EP 0 790316, las manoproteínas se utilizan como agente emulsificante en bebidas y productos alimentarios.

15 En la solicitud de patente WO 01/066574, las manoproteínas de *Cryptococcus neoformans* se utilizan para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades inflamatorias o de infecciones, mediante un modo de administración por vía sistémica. Las manoproteínas permiten frenar la migración de los neutrófilos.

Por otra parte, las manoproteínas se describen como adyuvante de sustancias activas, es decir, como un compuesto que permite mejorar o reforzar el efecto terapéutico de sustancias activas.

20 Así, en la solicitud internacional US 2005/0226822, las manoproteínas se utilizan como adyuvante de la ovomucina en composiciones de lavado bucal.

25 La solicitud internacional WO 06/036817 describe la utilización de manoproteínas como adyuvante en una composición farmacéutica que comprende células o extractos de células de hongo genéticamente modificado para tener al menos una propiedad filamentosa alterada. Las propiedades inmunógenas de las manoproteínas se utilizan para mejorar la respuesta inmune de la composición. Esta solicitud se basa en un principio de vacunación contra las infecciones fúngicas debidas principalmente a hongos del género *Candida*.

30 En la solicitud de patente US 2005/0191268, las manoproteínas se utilizan como adyuvante de polifenoles en preparaciones cosméticas que comprenden un extracto de un residuo del procedimiento de fabricación del vino y uno o varios aditivos o auxiliares cosméticos. Dicho residuo es el depósito que queda en el fondo de las cubas después de haber bombeado el vino al final de la fermentación. Dicho extracto de residuo comprende uno o varios polifenoles y una o varias proteínas, por ejemplo manoproteínas, como complejo de asociación.

El documento J.A.T. BARRIGA et al. (Enzyme Microbiol Technol, vol. 25, 1999, p. 96-102) describe la utilización de manoproteínas procedentes de *Saccharomyces cerevisiae* como bioemulsificante para la fabricación de emulsiones, en el campo cosmético y alimentario.

35 En el campo cosmético, es útil disponer de agentes multifuncionales que permitan en particular disminuir la gama de materia primas necesarias para la preparación de diferentes composiciones cosméticas y/o simplificar el procedimiento de preparación de los productos cosméticos.

Además, los consumidores buscan productos cosméticos naturales, que comprenden componentes de origen natural. Es útil, por lo tanto, disponer de agentes funcionales naturales para la preparación de productos cosméticos.

40 En la presente invención se describe un nuevo agente natural multifuncional útil en el campo cosmético o dermatológico.

Se describe igualmente un método de tratamiento cosmético o dermatológico de la piel y/o de las faneras.

En la presente invención se describe una composición cosmética o dermatológica que comprende manoproteínas a título de sustancia activa.

45 En efecto, las manoproteínas son de hecho principios activos como tales, no siendo, por lo tanto, necesario asociarlas con otros componentes, principalmente para una aplicación tópica en composiciones cosméticas y/o dermatológicas.

Resumen de la invención

Un objeto de la invención es suministrar nuevas composiciones cosméticas o dermatológicas.

La presente invención tiene por objeto una composición cosmética o dermatológica que comprende manoproteínas a título de aditivo.

- 5 La invención se basa en el descubrimiento de que las manoproteínas tienen efectos texturizantes en estas composiciones cosméticas y/o dermatológicas lo que es posible utilizar de forma ventajosa.

Descripción detallada de modos de realización

- 10 Según un primer objeto, la presente invención trata sobre una utilización, en las composiciones cosméticas y/o dermatológicas, de manoproteínas como agente texturizante, siendo dicha utilización tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

Según otro objeto, la invención trata sobre una composición cosmética y/o dermatológica que comprende manoproteínas a título de agente texturizante, siendo dicha composición tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

- 15 La presente invención tiene principalmente por objeto una composición cosmética o dermatológica que comprende manoproteínas a título de aditivo, caracterizada por que no contiene polifenoles.

La presente invención tiene principalmente por objeto una composición tal como se ha definido anteriormente caracterizada por que las manoproteínas proceden de levaduras, principalmente de levadura del género *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Torula* o *Candida*, preferentemente, *Saccharomyces*.

- 20 La presente invención tiene particularmente por objeto una composición tal como se ha definido anteriormente caracterizada por que las manoproteínas proceden de *Saccharomyces cerevisiae*.

Por "composición cosmética", se designa aquí una composición destinada a procurar un efecto cosmético en el marco de una aplicación tópica.

Por "composición dermatológica", se designa una composición destinada a procurar un efecto terapéutico tópico.

- 25 En los dos casos, la composición comprende además de agua y manoproteínas el conjunto de los compuestos (principalmente excipientes y aditivos) necesarios para un uso cosmético o dermatológico, así como apreciará el experto en la técnica.

El término "tópico" indica que la composición es activa en el entorno en el que se aplica, sobre la piel, las faneras o las mucosas. La composición según la invención puede estar dirigida a la vez a las capas superficiales de la epidermis, la epidermis, y /o la dermis,

- 30 La presente invención tiene principalmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente destinada a una aplicación sobre la piel y/o sobre las faneras, con la excepción de las mucosas.

Por el término "fanera" se designa de manera general todo lo que recubre el cuerpo, y principalmente el cabello, uñas, pelos, pestañas.

- 35 El término "piel" engloba el cuero cabelludo.

Las manoproteínas según la invención se obtienen por procedimientos clásicos muy conocidos por el experto en la técnica.

En particular, las manoproteínas se extraen de la pared de las células de hongos, principalmente de la pared de células de levadura.

- 40 La extracción de las manoproteínas de la pared de las células puede efectuarse por solubilización selectiva de las manoproteínas, mediante una hidrólisis por vía química, enzimática o físico-química. Preferentemente, la solubilización selectiva se obtiene bajo la acción de la temperatura.

La fracción insoluble se elimina y la fracción solubilizada que contiene las manoproteínas se recupera. Las manoproteínas de la fracción soluble pueden precipitarse o concentrarse y opcionalmente secarse.

- 45 Preferentemente, se efectúa una etapa de purificación de las manoproteínas después de la separación de la fracción insoluble.

Un método de obtención de manoproteínas solubles se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente EP 1 094117 a nombre de la Solicitante o también WO-A-96/13571 y WO-A-97/49794.

Se puede utilizar cualquier tipo de producto de partida, y en particular cepas de levaduras. Principalmente, las manoproteínas se obtienen de *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Torula* o *Candida*. Se prefiere *Saccharomyces*, principalmente *cerevisiae*.

5 La presente invención tiene particularmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, en la que las manoproteínas se extraen de la pared de levaduras, no habiendo tenido dichas levaduras ningún uso antes de dicha extracción de las manoproteínas.

Las composiciones cosméticas o dermatológicas según la invención pueden prepararse a partir de manoproteínas en forma seca, principalmente en forma de polvo, o en disolución, por ejemplo, en disolución acuosa.

10 Una composición cosmética o dermatológica según la invención comprende al menos un compuesto a título de sustancia activa, al menos un compuesto a título de aditivo y al menos un compuesto a título de excipiente, pudiendo utilizarse un mismo compuesto a título de varias funciones.

Por "sustancia activa" o "principio activo" o "materia activa", se designa aquí la sustancia responsable del efecto cosmético en el caso de una composición cosmética o responsable del efecto terapéutico en el marco de una composición dermatológica.

15 Por "aditivo", se designa un agente que tiene en la composición cosmética o dermatológica un papel de conservante, quelante, colorante, filtro UV (que permite proteger las materias primas), regulador de pH (ácido o base), texturizante, perfume y/o antioxidante.

Por "excipiente", se designa compuestos hidrófilos que constituyen una fase acuosa, compuestos hidrófobos que constituyen una fase grasa o tensioactivos.

20 Los compuestos hidrófilos de la fase acuosa se eligen principalmente entre agua, alcoholes y polioles.

Los compuestos hidrófobos de la fase grasa se eligen principalmente entre los hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres, glicéridos, céridos, fosfátidos y siliconas.

25 Los tensioactivos son moléculas anfílicas capaces de mantener conjuntamente dos medios normalmente no miscibles entre ellos disminuyendo las tensiones interfaciales. Los tensioactivos son iónicos (aniónicos, catiónicos o anfóteros) o no iónicos.

Las manoproteínas constituyen, por lo tanto, un nuevo agente natural multifuncional particularmente útil para la preparación de composiciones cosméticas o dermatológicas.

30 La composición cosmética o dermatológica según la invención no contiene polifenol. En particular, la composición según la invención no contiene dihidroxibenceno, pirogalol, floroglucinol, antocianidina, proantocianidina, flavona, catequina, ni tanino.

La presente invención tiene igualmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por que no contiene ovomucina.

La composición cosmética o dermatológica según la invención puede comprender, además de las manoproteínas tales como se han definido anteriormente, otros constituyentes de levadura.

35 La presente invención tiene igualmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por que no contiene hongos filamentosos que tienen una propiedad filamentosa alterada, principalmente que resulta de una alteración del gen que codifica la proteína CRV1, ni un extracto celular de dichos hongos filamentosos.

40 En otro modo de realización preferido, la presente invención tiene por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por que no comprende ningún componente extraído de células fúngicas aparte de las manoproteínas.

La presente invención tiene particularmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, en la que dicho aditivo tiene un efecto texturizante.

45 Por "agente texturizante", se designa un agente capaz de aumentar la viscosidad de las fases acuosas en las que se dispersa, estando el aumento ventajosamente elevado.

Un agente texturizante puede ser, según el caso, un espesante y/o un gelificante.

Por "espesante", se designa una sustancia que permite obtener una disolución viscosa sin la formación de una red tridimensional, por oposición principalmente a los gelificantes.

50 La invención tiene también por objeto la utilización de las manoproteínas como agente texturizante, en composiciones cosméticas y/o dermatológicas.

- La invención tiene también por objeto composiciones tales como se han descrito anteriormente, en las que las manoproteínas están presentes en combinación con otro producto texturizante, la goma de xantano. Las manoproteínas son susceptibles de aumentar de forma sinérgica el efecto texturizante (en particular, la capacidad de incrementar la viscosidad) de otros productos texturizantes, y principalmente de la goma de xantano. Una relación másica de las manoproteínas respecto a la goma de xantano comprendida entre 1:5 y 1:3 proporciona el mejor efecto sinérgico. De manera más particularmente preferida, esta relación másica es de aproximadamente 1:4.
- En la invención se describen igualmente métodos de tratamiento cosmético utilizando estas composiciones.
- La composición cosmética o dermatológica según la invención puede contener varias sustancias activas, aditivos y/o excipientes.
- En la presente invención se describe una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, en la que las manoproteínas se utilizan a título de sustancia activa y de aditivo.
- Así, las manoproteínas son a la vez responsables del efecto cosmético o dermatológico y del efecto texturizante.
- La presente invención tiene principalmente por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, en la que las manoproteínas están igualmente presentes a título de tensioactivo, principalmente a título de emulsificante.
- Por "emulsificante" o "emulsionante", se designa un tensioactivo que entra en la composición de una emulsión, comprendiendo dicha emulsión igualmente una fase lipófila y una fase hidrófila. Las emulsiones son dispersiones de un líquido en otro líquido, siendo los dos líquidos inmiscibles entre sí.
- En la presente invención se describe una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente que comprende manoproteínas a título de sustancia activa y a título de excipiente.
- La presente invención tiene por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente que comprende manoproteínas a título de aditivo y de excipiente.
- En la presente invención se describe igualmente una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente que comprende manoproteínas a título de sustancia activa, de aditivo y de excipiente.
- Sin embargo, las manoproteínas no tienen obligatoriamente efecto excipiente en la composición cosmética o dermatológica. En particular, en la presente invención se describe una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente en la que las manoproteínas no tienen ningún efecto tensioactivo, y principalmente ningún efecto emulsificante.
- La presente invención tiene por objeto una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente en forma de disolución (una fase), dispersión (principalmente una emulsión, suspensión, espuma o aerosol), gel, aceite, barra, polvo, toallitas o parches.
- Por "emulsión", se designa cualquier tipo de emulsión, y principalmente macro-emulsión, micro-emulsión, nano-emulsión, emulsión simple, emulsión múltiple.
- Las emulsiones son dispersiones de un líquido en otro líquido, siendo los dos líquidos inmiscibles. Las emulsiones contienen una fase lipófila, hidrófila y un emulsionante.
- Entre las emulsiones, se encuentran principalmente las leches, lociones, cremas, etc...
- Las nano-emulsiones son dispersiones cuyo tamaño de partículas dispersadas es inferior a 1.000 nm de diámetro, principalmente de 10 nm a 100 nm.
- Las micro-emulsiones son dispersiones cuyo tamaño de partículas dispersadas es inferior a 1.000 µm de diámetro, principalmente de 10 µm a 100 µm.
- Las nano-emulsiones y las micro-emulsiones constituyen medios transparentes.
- La composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente es en particular apropiada para aplicaciones cutáneas o capilares.
- La composición para aplicaciones capilares está principalmente en la forma de champúes, lociones, máscaras, pulverizadores.
- La presente invención tiene por objeto una composición tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 0,01% a 20% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 15% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 10% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 3% de manoproteínas.

Los porcentajes se proporcionan en peso/peso.

En la presente invención se describe principalmente una composición tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 0,01% a 3% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 2% de manoproteínas, a título de sustancia activa.

- 5 La presente invención tiene principalmente por objeto una composición tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 0,01% a 20% de manoproteínas, principalmente de 1 a 20% de manoproteínas, principalmente de 10% a 20% de manoproteínas, principalmente de 15% a 20% de manoproteínas, a título de aditivo.

10 En la presente invención se describe igualmente un procedimiento de preparación de una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente que comprende una etapa de mezclado de las manoproteínas con un vehículo cosmético o dermatológico aceptable.

El vehículo cosmético o dermatológico aceptable se elige en particular entre los aditivos y/o excipientes mencionados anteriormente.

15 En la presente se describe igualmente un procedimiento de preparación de una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente que comprende una etapa de mezclado de las manoproteínas con un vehículo cosmético o dermatológico aceptable y con al menos una sustancia activa además de las manoproteínas.

En la presente invención se describe igualmente un método de tratamiento cosmético que comprende una etapa de puesta en contacto sobre la piel y/o sobre las faneras de una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente o tal como se obtiene por el procedimiento de preparación definido anteriormente.

20 El término "puesta en contacto" se denomina igualmente "aplicación" en lo que sigue.

El método de tratamiento puede comprender una a varias aplicaciones al día, preferentemente una a tres aplicaciones al día.

La frecuencia de las aplicaciones de la composición cosmética puede disminuir a lo largo del tratamiento.

25 El método de tratamiento cosmético puede consistir en un tratamiento corto, de una a varias semanas, o un tratamiento a largo plazo durante varios años. El método de tratamiento puede consistir igualmente en un tratamiento en forma de curas reiteradas todos los años o varias veces al año.

En la presente invención se describe igualmente un método de tratamiento cosmético tal como se ha definido anteriormente, destinado a hidratar la epidermis, afirmar la dermis, luchar contra el envejecimiento de la piel, regular la secreción de sebo, reparar el cabello y/o mejorar el crecimiento del cabello.

30 La hidratación de la epidermis pretende a la vez reestablecer la calidad de la barrera cutánea, es decir, una impermeabilidad que limita la evaporación del agua, y favorecer la presencia de moléculas que capturan el agua, principalmente glicosaminoglicanos, como el ácido hialurónico.

Dicho método de tratamiento cosmético es particularmente útil en el tratamiento y/o la prevención de la sequedad cutánea y de la caspa.

35 La fortalecimiento de la dermis pretende mantener o reforzar la firmeza de la dermis, en particular activando la síntesis de elastina, la síntesis y la maduración de colágeno y la contracción del entramado de colágeno.

La lucha contra el envejecimiento de la piel tiene por objeto retardar y/o disminuir los signos del envejecimiento.

Es posible igualmente acoplar el tratamiento destinado a luchar contra el envejecimiento con una hidratación de la epidermis.

40 El método de tratamiento cosmético descrito se preconiza particularmente en sujetos a partir de 20 años, principalmente a partir de 30 años, principalmente a partir de 40 años, principalmente a partir de 50 años.

La regulación de la secreción de sebo tiene principalmente por objeto disminuir la secreción de sebo.

45 El método de tratamiento cosmético es particularmente útil para regular la seborrea de las pieles grasas, principalmente para las pieles grasas denominadas "con problemas" o "con tendencia acnéica", y/o para el cabello denominado "graso".

La reparación del cabello consiste en reconstruir el cabello, principalmente alisando la cutícula del cabello y/o devolver el brillo y/o la suavidad al cabello.

El método de tratamiento cosmético es principalmente apropiado en sujetos cuyo cabello está dañado, principalmente después de una exposición al sol, el mar, lavados muy frecuentes, coloraciones, mechas, permanentes, etc.

5 La mejora del crecimiento del cabello pretende aumentar la cinética de crecimiento del cabello, denominado igualmente desarrollo del cabello.

El método de tratamiento cosmético es principalmente apropiado en sujetos cuya cinética de crecimiento del cabello es lenta y/o en el caso de pérdida de cabello normal.

La pérdida de cabello denominada normal corresponde principalmente a la alopecia andrógeno-genética, alopecia endocrina, o alopecia ligada a la edad.

10 En un modo de realización ventajoso, el método de tratamiento cosmético según la invención es apropiado para una aplicación sobre el rostro, en particular sobre el contorno de los ojos, la nariz, la frente, el mentón, sobre el cuerpo, en particular sobre las manos, los pies, y la espalda, sobre el cabello y/o el cuero cabelludo.

15 En la presente invención se describe igualmente la utilización de manoproteínas para la preparación de una composición dermatológica tal como se ha definido anteriormente o tal como se obtiene por el procedimiento de preparación anterior, destinada al tratamiento y/o a la prevención de las afecciones patológicas de la sequedad cutánea y/o de la hiperseborrea y/o del acné y/o de la pérdida de cabello.

La utilización tal como se ha definido anteriormente está destinada a una aplicación tópica de dicha composición dermatológica sobre la piel y/o las faneras.

20 La utilización tal como se ha definido anteriormente puede consistir en una o varias aplicaciones al día, preferentemente una a tres aplicaciones al día.

La frecuencia de las aplicaciones de la composición dermatológica puede disminuir a lo largo del tratamiento.

El tratamiento dermatológico puede consistir en un tratamiento agudo, de algunos días a varias semanas, o un tratamiento crónico durante varios años. El tratamiento puede consistir igualmente en un tratamiento en forma de curas reiteradas todos los años o varias veces al año.

25 En la invención se describe una composición dermatológica que comprende manoproteínas a título de sustancia activa, en asociación con al menos otra sustancia activa.

Dicha composición dermatológica es particularmente útil en el tratamiento de la sequedad cutánea patológica de la piel, denominada igualmente xerosis, principalmente en el caso de ictiosis, de sequedad de la piel asociada a eccema o a psoriasis o sequedad patológica del cuero cabelludo, principalmente asociada a caspa.

30 Dicha composición dermatológica es útil igualmente en el tratamiento de la hiperseborrea patológica, asociada principalmente a una desregulación hormonal, principalmente en el adolescente, la mujer embarazada o menopáusica.

Dicha composición dermatológica es útil igualmente en el tratamiento del acné patológico, principalmente el acné juvenil o asociado a una hiperseborrea.

35 Dicha composición dermatológica es útil igualmente en el tratamiento de la pérdida patológica del cabello, denominada igualmente calvicie, que resulta de un choque emotivo, una disfunción tiroidea y/o de tratamientos que tienen como efecto secundario acarrear una alopecia (por ejemplo, los tratamientos anti-cancerosos).

40 De forma ventajosa, la utilización de manoproteínas para la preparación de una composición dermatológica tal como se ha definido anteriormente, no está destinada al tratamiento de enfermedades que implican la migración de neutrófilos, y principalmente de enfermedades asociadas a IL-8.

En la presente invención se describe igualmente la utilización de una composición cosmética o de una composición dermatológica tales como se han definido anteriormente, destinada al tratamiento de los efectos secundarios o a las manifestaciones desagradables de otros tratamientos.

45 En particular, dichos efectos secundarios o manifestaciones desagradables se traducen en una sequedad de la piel, por ejemplo asociada a eccema, hiperseborrea, pérdida de cabello.

50 Los tratamientos responsables de dichos efectos secundarios y manifestaciones desagradables están destinados por ejemplo al tratamiento de enfermedades que implican la migración de neutrófilos, principalmente al tratamiento de enfermedades inflamatorias o de infecciones que implican la regulación por IL-8 (interleuquina 8), fMLP (N-formil-metionil-leucil-fenilalanina), PAF (Factor Activador de Plaquetas), C5a (glicoproteína que proviene de la escisión de la parte N-terminal del complemento), TNF α (Factor de Necrosis Tumoral α), selectina-L.

En la presente invención se describe igualmente una composición cosmética o dermatológica que comprende manoproteínas a título de sustancia activa, caracterizada por que no contiene polifenoles.

5 Más particularmente, cuando las manoproteínas se utilizan a título de sustancia activa, dicha sustancia activa tiene un efecto hidratante y/o un efecto de firmeza y/o un efecto anti-envejecimiento y/o un efecto anti-seborreico y/o un efecto anti-acné y/o un efecto reconstructor del cabello y/o un efecto sobre el brillo y/o la suavidad y/o el crecimiento del cabello.

Por la expresión "efecto hidratante", se designa una disminución de la evaporación de la piel por un fenómeno oclusivo o por una fijación del agua por la sustancia activa, un efecto humectante o higroscópico de la sustancia activa y/o una propiedad de fijación de los cuerpos grasos en la conexión intercelular.

10 El efecto hidratante resulta en particular a nivel de la epidermis de una activación de la síntesis lipídica, en particular de fosfolípidos y lípidos neutros, y de la síntesis de ácido hialurónico.

El efecto hidratante de una composición tal como se ha descrito anteriormente puede ponerse de manifiesto *in vitro* por el estudio de la síntesis lipídica y de ácido hialurónico por los queratinocitos, como se describe en el Ejemplo 1.

15 El efecto hidratante se traduce igualmente por un efecto anti-caspa durante una aplicación de una composición tal como se ha descrito anteriormente sobre el cuero cabelludo.

El efecto anti-caspa puede ponerse de manifiesto por una disminución del número de películas en un sujeto tratado con una composición tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 3.

Por la expresión "efecto de firmeza", se designa un aspecto liso y tenso de la piel que resulta de su sostén mecánico, principalmente por las fibras de colágeno y de elastina.

20 La composición tal como se ha descrito anteriormente permite principalmente mejorar la contracción del entramado de colágeno, activar la síntesis de elastina y la maduración del colágeno.

El entramado de colágeno corresponde a una maraña de fibras o fibrillas de colágeno.

El efecto de firmeza de la composición tal como se ha descrito anteriormente puede ponerse de manifiesto *in vitro* como se describe en el ejemplo 1.

25 Por la expresión "efecto anti-envejecimiento" o "efecto anti-edad", se designa a la vez un efecto preventivo para retardar la aparición de los signos del envejecimiento de la piel y un efecto inmediato para disminuir los signos de envejecimiento. La composición tal como se ha descrito anteriormente tiene principalmente un efecto contra el envejecimiento ligado a la edad y puede tener igualmente un efecto contra el envejecimiento foto-inducido.

30 Los signos visibles del envejecimiento de la piel ligado a la edad son principalmente sequedad cutánea, aparición de patas de gallo, de arrugas, disminución del espesor de la piel, así como pérdida de elasticidad de la piel.

El envejecimiento de la piel ligado a la edad se traduce igualmente en una disminución de la cantidad de colágeno, de su solubilidad y de su síntesis, una disminución de la cantidad de elastina y de microfibrillas, una disminución de glicosaminoglicanos y una inactivación de los fibroblastos.

35 El efecto anti-envejecimiento de la composición tal como se ha descrito anteriormente resulta principalmente de un aumento de la proliferación de los fibroblastos de la dermis y de su actividad en términos de síntesis de colágeno y de glicosaminoglicanos.

El efecto anti-envejecimiento ligado a la edad puede ponerse de manifiesto *in vitro* por el aumento de la síntesis de colágeno y de glicosaminoglicanos por los fibroblastos de la dermis como se describe en el ejemplo 1.

40 Los signos de envejecimiento de la piel foto-inducido son principalmente la aparición de arrugas profundas, una piel gruesa y áspera.

El envejecimiento de la piel foto-inducido se traduce principalmente en una disminución de la cantidad y de la solubilidad del colágeno, un aumento de la cantidad de elastina y de microfibrillas, un aumento de glicosaminoglicanos, un aumento de células inflamatorias.

45 En la presente invención se describe igualmente una composición cosmética o dermatológica tal como se ha definido anteriormente, en la que la sustancia activa tiene un efecto cicatrizante, particularmente útil para la reparación de heridas y/o de quemaduras. El efecto cicatrizante de las manoproteínas está ligado principalmente a la activación de la síntesis de ácido hialurónico.

Por la expresión "efecto anti-seborrea", se designa un efecto de regulación de la secreción sebácea, de regulación de la adsorción del sebo y/o una acción astringente que permite cerrar los poros de la piel.

50 La composición tal como se ha definido anteriormente permite disminuir la secreción de sebo.

La composición tal como se ha definido anteriormente permite principalmente regular la adsorción de sebo por adsorción lipídica.

Dicha composición es así particularmente útil en el marco de una hiperseborrea del rostro y/o una hiperseborrea del cuero cabelludo que se traduce en cabello denominado "graso".

- 5 La composición cosmética tal como se ha definido anteriormente tiene un efecto anti-seborrea útil para las pieles grasas y/o con tendencia acnéica.

Por la expresión "efecto anti-acné", se designa un efecto beneficioso sobre el acné.

En particular, el efecto beneficioso de la composición dermatológica tal como se ha definido anteriormente sobre el acné está ligado a una regulación de la secreción sebácea.

- 10 Por "efecto reconstructor", se designa la obtención de un aspecto liso del cabello. La capa externa de un cabello, denominada cutícula, está compuesta por escamas que se recubren entre sí. Un efecto reconstructor se traduce en un relieve liso de la cutícula, mientras el cabello dañado tiene un relieve rugoso.

La composición tal como se ha definido anteriormente tiene principalmente un efecto envolvente sobre el cabello.

- 15 El efecto reconstructor del cabello puede ponerse de manifiesto por la medida de la topografía del cabello, como se describe en el ejemplo 3.

Por "efecto de brillo", se designa la capacidad del cabello de reflejar la luz y de proporcionar al cabello un efecto luminoso.

Por "efecto de suavidad", se designa la sensación de suavidad del cabello al tacto.

Por "efecto sobre el crecimiento del cabello", se designa un aumento de la cinética de crecimiento del cabello.

- 20 El efecto sobre el crecimiento del cabello puede ponerse de manifiesto por un ensayo de medida de la cinética de desarrollo del cabello, tal como se describe en el ejemplo 3.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Propiedades hidratantes, anti-edad y de firmeza de las manoproteínas (alternativa)

Material y Métodos

- 25 (i) Manoproteínas

Las manoproteínas obtenidas según el procedimiento descrito en la patente EP 1 094117 se ponen en disolución en agua y se ensayan a una concentración de 0,04 mg/ml, 0,08 mg/ml, 0,016 mg/ml ó 0,032 mg/ml.

(ii) Efecto hidratante

- 30 Los ensayos se efectúan sobre queratinocitos epidérmicos humanos normales NHEK sembrados en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos en medio KSFM (sin suero). La síntesis lipídica y la síntesis de ácido hialurónico se evalúan en presencia de las diferentes concentraciones de manoproteínas. Se realizan tres pocillos de cultivo por condición.

El calcio se utiliza como control positivo de la síntesis lipídica y el ácido retinoico como control positivo de la síntesis de ácido hialurónico.

- 35 El control negativo está constituido por medio de cultivo solo.

La síntesis de ácido hialurónico se evalúa en el sobrenadante al final de la incubación (72 horas a 37°C y 5% CO₂) por una dosificación ELISA estándar, según las indicaciones del fabricante (R&D Systems DY3614).

La síntesis lipídica se analiza por formación de imágenes con fósforo (fosforImaging) y la síntesis de ácido hialurónico se evalúa por una medida de la concentración de ácido hialurónico liberado en el medio.

- 40 (iii) Efecto anti-edad

- 45 Se siembran fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) y fibroblastos dérmicos humanos normales envejecidos (AgNHDF) en los pocillos de una microplaca de 96 pocillos en medio DMEM + 10% de SVF. Los ensayos se realizan en medio DMEM + 1% de SVF. Los dos medios se suplementan igualmente con 2 mM de L-glutamina, 50 UI/mL de penicilina y 50 µg/mL de estreptomina. El SVF (suero de ternera fetal), L-glutamina, penicilina y estreptomina provienen de Invitrogen. El cultivo se efectúa a 37°C y 5% CO₂. Los fibroblastos normales son fibroblastos del conjunto F2 del 8° subcultivo, y los fibroblastos envejecidos son fibroblastos del conjunto F2 del 18° subcultivo.

El ensayo de proliferación de los fibroblastos y el ensayo de síntesis de glicosaminoglicano y de colágeno se efectúan en presencia de diferentes concentraciones de manoproteínas. Se realizan tres pocillos de cultivo por condición.

El control negativo está constituido por medio de cultivo solo.

- 5 El ensayo de proliferación se efectúa 24h después de la siembra de las células. Se añade [³H]-timidina en el medio de cultivo. El EGF se utiliza como control positivo.

La síntesis de glicosaminoglicano y de colágeno se evalúa sobre células al 80% de confluencia a las que se añade respectivamente [³H]-glucosamina o [³H]-prolina. El ácido retinoico se utiliza como control positivo.

- 10 Después de 72h de incubación, las macromoléculas se extraen y se mide la incorporación de los precursores radiactivos. En cuanto a la incorporación de prolina, se distingue la incorporación en el sobrenadante (fracción soluble) y en la fracción intracelular y depositada.

(iv) Efecto de firmeza

Los ensayos se efectúan sobre fibroblastos dérmicos humanos normales envejecidos (AgNHDF).

- 15 La síntesis y la maduración del colágeno se evalúan después de precultivo de las células en matraz durante 8 días en presencia de diferentes concentraciones de manoproteínas. El control negativo está constituido por medio de cultivo solo y el control positivo por TGFβ y vitamina C. Las células se siembran en cámara de cultivo. Justo antes de la confluencia, las células se fijan con metanol y se detecta la presencia de colágeno por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo específico dirigido contra el colágeno I y un anticuerpo secundario fluorescente. Se analiza por microscopio el nivel de expresión del colágeno intracelular y extracelular y su localización alrededor de la matriz.

- 20 La contracción del entramado de colágeno se evalúa después de cultivar las células en matraz durante 8 días en presencia de diferentes concentraciones de manoproteínas. El control negativo está constituido por medio de cultivo solo y el control positivo por TGFβ. La suspensión celular obtenida se pone en presencia de una disolución de colágeno I bajo pH controlado. Después de algunas horas, la disolución se gelifica para obtener una dermis equivalente cuyo contorno está claramente definido. El diámetro y el número de células de cada dermis equivalente se miden siguiendo una cinética definida.

- 25 La síntesis de elastina se evalúa después de cultivar las células en matraz durante 8 días en presencia de diferentes concentraciones de manoproteínas. El control negativo está constituido por medio de cultivo solo y el control positivo por vitamina C. Las células se siembran en cámaras de cultivo. Justo antes de la confluencia, las células se fijan con metanol y se detecta la presencia de elastina por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo específico dirigido contra la elastina y un anticuerpo secundario fluorescente. Se analiza por microscopio el nivel de expresión de elastina.

30 (v) Estadística

Las comparaciones intergrupos se efectúan por análisis de varianza (ANOVA) con la ayuda de un ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

35 **Resultados**

i) Evaluación del efecto hidratante sobre la epidermis

En presencia de la disolución de manoproteínas, la síntesis de lípidos y de ácido hialurónico por los queratinocitos se activa respecto al control negativo.

- 40 En particular, cuando los queratinocitos se someten a una concentración de 0,032 mg/mL de manoproteínas, se obtiene una estimulación del 151% de la producción de ácido hialurónico respecto al control negativo (considerándose el ensayo significativo porque el valor de p es inferior a 0,05).

ii) Evaluación del efecto anti-edad sobre la dermis

En presencia de la disolución de manoproteínas, se observa una activación de la proliferación de las células y un aumento de la síntesis de los constituyentes principales de la matriz extracelular (respecto al control negativo).

- 45 En particular, se obtienen los resultados presentados en la tabla 1 siguiente en lo que respecta a la síntesis de colágeno:

Tabla 1 - síntesis de colágeno observada en presencia de manoproteínas (MP)

Condiciones del ensayo	Variación de la síntesis de colágeno respecto al control negativo	Valor de p
NHDF, 80 µg/mL MP, medido en el sobrenadante	+ 7%	<0,05
NHDF, 400 µg/mL MP, medido en el sobrenadante	+ 8%	<0,05
AgNHDF, 16 µg/mL MP, medido en el sobrenadante	+ 12%	<0,05
AgNHDF, 80 µg/mL MP, medido en el sobrenadante	+ 10%	<0,05
AgNHDF, 400 µg/mL MP, medido en el sobrenadante	+ 26%	<0,01
AgNHDF, 16 µg/mL MP, medido en el sedimento	+ 1%	<0,05
AgNHDF, 80 µg/mL MP, medido en el sedimento	+ 5%	<0,05
AgNHDF, 400 µg/mL MP, medido en el sedimento	+ 7%	<0,05

Se obtienen además los resultados presentados en la tabla 2 siguiente en lo que respecta a la síntesis de glicosaminoglicano (GAG):

5 Tabla 2 - síntesis de glicosaminoglicano observada en presencia de manoproteínas (MP)

Condiciones del ensayo	Variación de la síntesis de GAG respecto al control negativo	Valor de p
NHDF, 80 µg/mL MP	+ 6%	<0,05
AgNHDF, 80 µg/mL MP	+ 22%	<0,05
AgNHDF, 400 µg/mL MP	+ 10%	<0,05

iii) Evaluación del efecto de firmeza sobre la dermis

10 En presencia de una disolución de manoproteínas, se observa un aumento del nivel de expresión del colágeno, así como una maduración del colágeno revelada por su deposición alrededor de la matriz, respecto al control negativo. El aumento de la densidad de la dermis equivalente (relación diámetro sobre número de células más baja que la del control negativo) se traduce en una mejor contracción del entramado de colágeno. Además, la síntesis de elastina por los fibroblastos está activada respecto al control negativo. Todos estos elementos indican que las manoproteínas mejoran las cualidades biomecánicas de la dermis (principalmente en términos de elasticidad y de compresibilidad).

Ejemplo 2: Propiedades anti-seborrea y anti-acné (alternativa)

15 *Material y Métodos*

La disolución de manoproteínas se aplica sobre la piel o el cuero cabelludo de sujetos que presentan una hiperseborrea respectivamente a nivel de la piel o del cuero cabelludo.

La secreción de sebo se evalúa aplicando un parche que absorbe el sebo sobre la parte del cuerpo tratada. El parche se analiza para cuantificar la secreción sebácea.

20 La secreción después del tratamiento se compara con la secreción en el mismo sujeto antes del tratamiento.

Resultados

La disolución de manoproteínas permite disminuir la cantidad de sebo secretado.

Ejemplo 3: Aplicaciones capilares (alternativa)

Material y Métodos

5 (i) Manoproteínas

Las manoproteínas obtenidas según el procedimiento descrito en la patente EP 1 094117 se ponen en disolución en agua.

(ii) Efecto anti-caspa

10 La disolución de manoproteínas se aplica sobre el cuero cabelludo de sujetos que padecen caspa. Después del tratamiento con la disolución de manoproteínas, se aplica un parche en la zona tratada para recuperar la caspa del cuero cabelludo.

La cantidad de caspa recuperada sobre el parche se compara antes y después del tratamiento.

(iii) Crecimiento del cabello

15 La cinética de crecimiento del cabello se evalúa de manera siguiente: antes del tratamiento, se colorea un mechón de cabello de un sujeto desde la raíz en 2-3 cm; se aplica la disolución de manoproteínas sobre el cuero cabelludo; se mide la distancia entre la raíz y el inicio de la coloración.

La cinética de crecimiento después del tratamiento de un grupo de sujetos tratado se compara con la obtenida con un grupo de sujetos no tratados.

(iv) Brillo del cabello

20 El brillo del cabello se determina midiendo la cantidad y la intensidad de la luz reflejada en la superficie del cabello. A tal efecto, se efectúan fotografías del cabello en polarización cruzada y en no polarización. Las dos fotografías se convierten en niveles de gris y el brillo del cabello se obtiene por sustracción de la luz entre las dos fotografías.

El brillo del cabello después de la aplicación de la disolución de manoproteínas se compara con el obtenido antes del tratamiento.

25 (v) Suavidad del cabello

La suavidad del cabello se evalúa en análisis sensorial por un jurado constituido por tres personas cualificadas para evaluar la suavidad del cabello al tacto.

La suavidad del cabello se puntúa en una escala de 0 a 10, correspondiendo la nota 0 a una ausencia de suavidad y la nota de 10 a una suavidad muy grande.

30 La suavidad del cabello después de la aplicación de la disolución de manoproteínas se compara con la obtenida antes del tratamiento.

(vi) Reconstrucción del cabello

La reconstrucción del cabello se evalúa midiendo la topografía de la superficie del cabello mediante un microscopio interferométrico.

35 Los parámetros que permiten determinar la condición de las escamas de la cutícula a lo largo del cabello son los siguientes:

apertura de las escamas,

longitud de las escamas y

topología de superficie, a saber la rugosidad.

40 La superficie analizada mide 120 x 30 μm .

La reconstrucción del cabello después de la aplicación de la disolución de manoproteínas se compara con el estado del cabello antes del tratamiento.

Resultados

La aplicación capilar de la disolución de manoproteínas permite obtener un efecto anti-caspa y un aumento del crecimiento del cabello.

- 5 La disolución de manoproteínas tiene igualmente un efecto reparador del cabello, permitiendo mejorar el brillo, la suavidad y la reconstrucción del cabello. En particular, se observa una disminución del número de aperturas de las escamas de la cutícula, un aumento de la longitud de las escamas y una disminución de la rugosidad.

El ejemplo 4 siguiente ilustra la invención sin imitarla.

Ejemplo 4: Función de aditivo texturizante y de excipiente emulsificante (invención)

Material y Métodos

- 10 (i) Manoproteínas

Las manoproteínas obtenidas según el procedimiento descrito en la patente EP 1 094117 se ponen en disolución en agua.

- (ii) Carácter texturizante

- 15 El carácter texturizante y las propiedades de formación de película de las manoproteínas se evalúan por diferentes métodos: análisis del tamaño de las partículas por medida de dispersión de la luz láser (laserlight scattering), estudios de reología (umbral de percolación, viscosidad y tan d (también denominado DMA)), ensayos de estabilidad (conductividad, granulometría, viscosidad, color y olor) a diferentes temperaturas y duraciones, microscopía y expansión sobre la piel.

- 20 El efecto texturizante de las manoproteínas en las formulaciones acuosas se compara con la goma de xantano (polisacárido natural) y con los carbómeros.

Se ensaya igualmente la compatibilidad de las manoproteínas con diferentes sistemas de emulsificante. Estos sistemas de emulsificante son:

un sistema aniónico; ceralution H,

un sistema no iónico: TegoCare 450,

- 25 una loción de filtro solar con TiO₂, basado en un sistema no iónico, y

un gel.

El sistema de gel permite ensayar las propiedades emulsificantes de las manoproteínas.

Resultados

- 30 Los texturizantes poliméricos se utilizan ampliamente en las formulaciones cosméticas. Estos texturizantes son productos clave para realizar las formulaciones de tipo crema, ge, lociones, etc. Los texturizantes deben conservar sus propiedades en presencia de una amplia gama de aditivos químicos.

La utilización de manoproteínas en las formulaciones con agua se ha comparado con la utilización de productos texturizantes clásicos (aditivos hidrófilos tales como goma de xantano o carbómeros). Las manoproteínas se han ensayado igualmente en diferentes sistemas de emulsificante.

- 35 Las manoproteínas tienen propiedades de texturizante y son compatibles con los sistemas de emulsificantes clásicos. Las manoproteínas son capaces igualmente de formar películas y funcionan como emulsionantes poliméricos.

- 40 Además, hemos constatado que las manoproteínas pueden tener un efecto texturizante de manera sinérgica con determinados productos texturizantes diferentes, tales como la goma de xantano. La tabla 3 siguiente proporciona los resultados de la medida de la viscosidad de una disolución que comprende agua, goma de xantano y manoproteínas a diversas concentraciones.

ES 2 549 534 T3

Tabla 3 - reología de disoluciones de agua/goma de xantano (GX)/manoproteínas (MP).

Composición de la disolución ensayada	Viscosidad en mPas
0% MP + 1%GX + 99% agua	4.460
0,2% MP + 0,8%GX + 99% agua	8.752
0,5% MP + 0,5%GX + 99% agua	4.127
0% MP + 0,5%GX + 99,5% agua	2.460
0,1% MP + 0,4%GX + 99,5% agua	2.995
0,25% MP + 0,25%GX + 99,5% agua	1.022

REIVINDICACIONES

1. Utilización, en composiciones cosméticas y/o dermatológicas, de manoproteínas extraídas de la pared de células de hongos como agente texturizante en presencia de goma de xantano como otro agente texturizante, estando comprendida la relación másica de las manoproteínas respecto a la goma de xantano entre 1:5 y 1:3.
- 5 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la composición no contiene polifenoles.
3. Utilización según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición no contiene ovomucina.
4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que las manoproteínas proceden de *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Torula* o *Candida*, preferentemente, *Saccharomyces*, ventajosamente *Saccharomyces cerevisiae*.
- 10 5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición comprende de 0,01% a 20% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 15% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 10% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 3% de manoproteínas.
- 15 6. Composición cosmética o dermatológica que comprende manoproteínas extraídas de la pared de células de hongos a título de agente texturizante y goma de xantano a título de otro agente texturizante, no conteniendo dicha composición polifenoles ni ovomucina, estando comprendida la relación másica de las manoproteínas respecto a la goma de xantano entre 1:5 y 1:3.
7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que las manoproteínas proceden de *Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Torula* o *Candida*, preferentemente, *Saccharomyces*, ventajosamente *Saccharomyces cerevisiae*.
- 20 8. Composición según la reivindicación 6 ó 7, caracterizada por que comprende de 0,01% a 20% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 15% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 10% de manoproteínas, principalmente de 0,01% a 3% de manoproteínas.