

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 889**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/60** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61K 8/44** (2006.01)

**A61K 8/97** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09181020 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2204164**

54 Título: **Asociación de monosacáridos con agentes antioxidantes y su utilización en cosmética**

30 Prioridad:

**30.12.2008 FR 0859154**  
**15.01.2009 US 144753 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.05.2016**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**  
**14, RUE ROYALE**  
**75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**LABOUREAU, JULIEN;**  
**SIMONNET, JEAN-THIERRY;**  
**PORTES, PASCAL y**  
**LUCET-LEVANNIER, KARINE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 568 889 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 monosacáridos con agentes antioxidantes y su utilización en cosmética

5 La presente invención se refiere a una composición, especialmente cosmética y/o dermatológica que en un medio fisiológicamente aceptable comprende la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, y de al menos un agente antioxidante. La presente invención se refiere igualmente a la utilización de tal composición.

10 La piel humana está constituida por dos capas principales que son la dermis y la epidermis que recubre la dermis de manera superficial. La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye por sus funciones propias al papel esencial que juega la piel en el organismo, especialmente el papel de protección del organismo de las agresiones exteriores (clima, rayos ultravioletas, tabaco...), denominado "función barrera".

15 La epidermis es un epitelio escamoso estratificado, queratinizado, constituido en 90% por queratinocitos. La diferenciación progresiva de las células de la membrana basal, que separa la dermis de la epidermis, hacia la superficie de la epidermis incluye especialmente la diferenciación de los queratinocitos que migran hacia la superficie de la piel, en donde se descaman.

El envejecimiento de la epidermis se manifiesta principalmente por la reducción de su espesor. La atrofia de la epidermis es la consecuencia de la ralentización de la proliferación de los queratinocitos y de la acumulación de queratinocitos senescentes. La capa córnea se vuelve opaca.

20 La descamación es un fenómeno natural ligado al hecho de que la epidermis, que constituye la capa superior de la piel, está en constante regeneración. La epidermis está constituida por varias capas de células, de las cuales la más profunda es la capa basal constituida por células indiferenciadas. En el transcurso del tiempo estas células se van a diferenciar y emigrarán hacia la superficie de la epidermis constituyendo las diferentes capas de ésta, hasta formar en la superficie de la epidermis los corneocitos que son células muertas que se eliminan por descamación. Esta pérdida en la superficie se compensa por la migración de células de la capa basal hacia la superficie de la epidermis. Se trata de la renovación perpetua de la piel. Una eliminación forzada de la capa córnea acelera la renovación y permite luchar contra el envejecimiento.

30 Al mismo tiempo, estas células continúan su diferenciación, cuyo último estadio es el corneocito. De hecho se trata de células muertas que constituyen la última capa de la epidermis, es decir la capa más externa también denominada estrato córneo.

Además, en el transcurso del envejecimiento cronológico y/o actínico, la piel está sometida al estrés oxidativo, que se puede resumir como el ataque oxidativo de todas las macromoléculas biológicas celulares (ADN, lípidos, proteínas) por las Especies Reactivas del Oxígeno (ROS): radical superóxido  $O_2^-$  peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$ , radical hidroxilado  $HO^\bullet$ , oxígeno singlete  $^1O_2$  o nitrógeno (RNS: peroxinitrilo ONOO, monóxido de nitrógeno (NO)). Este estrés oxidativo, que puede ser fisiológico (consecuencia de la actividad mitocondrial, por ejemplo) o causado por agentes externos como los UV, la polución, el tabaco... genera alteraciones celulares (incluso la mortalidad celular) y tisulares, que contribuyen al envejecimiento de la piel como, por ejemplo, la degradación del colágeno y, por tanto, a una rigidización de la piel. Para la piel, los UVA (320-400 nm) son las principales fuentes del estrés oxidante cutáneo. Son absorbidos por los cromóforos que transmiten la energía necesaria al oxígeno para llegar al estado de singulet ( $^1O_2$ ) reactivo. Los UVA provocan también la reducción del  $O_2$  a anión superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), él mismo rápidamente dismutado a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por la enzima superóxido dismutasa (SOD). El  $H_2O_2$  se reduce a continuación a radical hidroxilo ( $OH^\bullet$ ) en presencia de ión ferrosos (reacción de Fenton) o por el anión radical superóxido (Haber-Weiss). El radical hidroxilo, el más reactivo, que puede liberar un hidrógeno de cualquier molécula medioambiental RH para dar el radical alquilo ( $R^\bullet$ ), forma el precursor de los radicales peroxilo y alcoxilo ( $ROO^\bullet$  y  $RO^\bullet$ ) que participan en la fase de propagación durante una autooxidación. Estas formas reactivas del oxígeno son interdependientes. Por lo tanto, se entiende bien que sea importante luchar contra el estrés oxidativo cutáneo para limitar el envejecimiento de la piel.

50 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es igualmente su elemento nutritivo. Está constituida principalmente por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta mayoritariamente por colágeno, elastina y una sustancia denominada sustancia fundamental. Estos componentes son sintetizados por los fibroblastos. La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermo-epidérmica. Es una región compleja con un espesor de 100 nm aproximadamente, que comprende el polo basal de los queratinocitos basales, la membrana epidérmica y la zona sub-basal de la dermis superficial.

55 Los colágenos son las proteínas mayoritarias de las matrices extracelulares de la piel. Hasta hoy fueron identificados 20 tipos de colágenos y marcados de I a XX. Los colágenos mayoritariamente presentes en el conjunto de la dermis son los colágenos de tipo I y III que forman la matriz extracelular del conjunto de la dermis (estos colágenos son los que constituyen 70-80% del peso seco de la dermis). Además, los colágenos no se sintetizan todos por los mismos

tipos celulares, los colágenos de tipo I y III son producidos esencialmente por el fibroblasto dérmico, mientras que el colágeno de tipo VII es producido por dos categorías de células, los queratinocitos y los fibroblastos. La regulación de su expresión difiere de un colágeno a otro, por ejemplo los colágenos I y VII no son regulados de la misma manera por ciertas citoquinas, efectivamente el TNF alfa y la leucoregulina estimulan el colágeno VII y regulan negativamente el colágeno I. Por último, todas las moléculas de colágeno son variantes de un precursor común, que es la cadena alfa del procolágeno.

Con el envejecimiento, el colágeno se hace más fino y las fibras se desorganizan, aparecen arrugas en la superficie de la piel. El envejecimiento cutáneo es un mecanismo condicionado en parte por las características genéticas.

Además, ciertos factores medioambientales como el tabaquismo y sobre todo la exposición a la radiación solar, lo aceleran. La piel tiene así un aspecto mucho más marchito en las zonas expuestas al sol como el dorso de las manos o el rostro. Así, estos otros factores tienen igualmente un impacto negativo sobre el colágeno natural de la piel.

Por consiguiente, teniendo en cuenta el importante papel del colágeno a nivel de la integridad de la piel y de su resistencia a las agresiones externas de tipo mecánico, la estimulación de la síntesis de estos colágenos y en particular del colágeno de tipo I, parece ser un medio eficaz para paliar los signos del envejecimiento cutáneo.

En el transcurso del envejecimiento, la piel sufre por lo tanto numerosas modificaciones y degradaciones, especialmente a nivel de la matriz dérmica, que se traducen con la edad en una alteración del microrelieve, una flacidez, una pérdida de flexibilidad cutánea, una aparición de arrugas y líneas finas, la aparición de manchas pigmentarias, una pérdida de luminosidad del cutis, así como una alteración de las propiedades mecánicas de la piel, especialmente una falta de elasticidad de la piel.

Se entiende entonces la importancia de poder disponer de productos cuyos efectos apunten a luchar contra los signos globales del envejecimiento, a regenerar el tejido de la piel por vía de un aumento de la proliferación de los queratinocitos, una estimulación de la proliferación y/o del metabolismo de los fibroblastos y especialmente una estimulación de la síntesis de los colágenos.

A este respecto, la firma solicitante ha descubierto de manera sorprendente e inesperada, que la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, y de al menos un agente antioxidante es capaz de aumentar el número de queratinocitos y/o de fibroblastos, de estimular el metabolismo de los fibroblastos y/o de estimular la síntesis de los colágenos, en particular la síntesis del procolágeno de tipo 1; y contrarrestar, así, los signos del envejecimiento cutáneo y, en particular, la atrofia epidérmica y/o dérmica ligada al envejecimiento intrínseco o fotoenvejecimiento. Además, se puede considerar que los agentes antioxidantes ejercen una acción preventiva en el envejecimiento, mientras que los monosacáridos de la invención ejercen una acción reparadora, lo cual cuando están asociados les permite luchar contra los signos globales del envejecimiento de la piel y de sus anexos.

La firma solicitante ha demostrado efectivamente la activación de la proliferación de los queratinocitos y los fibroblastos y la estimulación de la síntesis del procolágeno I por la manosa y la ramnosa. La utilización de las composiciones que los contienen permite así contrarrestar los signos del envejecimiento cutáneo y, en particular, la atrofia epidérmica y/o dérmica ligada al envejecimiento.

La utilización de estos monosacáridos había permanecido desconocida hasta ahora para los efectos biológicos directos expuestos anteriormente. La patente WO 2007/128939 menciona, además, una actividad anti-edad conseguida por un efecto biomecánico de un agente tensor en asociación con compuestos sacarídicos que permiten aumentar la expresión de los mecanorreceptores de las células de la piel. Este aumento de expresión de los mecanorreceptores se describe como que aumenta la sensibilización de las células de la piel para responder a los efectos de los tensores.

La patente US 2007/0025933 describe una composición que comprende una base fotoprotectora, constituida por dos tipos de componentes, y eventualmente una mezcla de componentes adicionales tales como especialmente monosacáridos (como la manosa, fructosa y glucosa) y ácidos del ciclo de Krebs o sus derivados (como ácido cítrico, málico, fumárico) para estabilizar dicha composición. No se menciona ninguna actividad propia de los monosacáridos sobre la piel.

La patente WO 2005/063194 describe una base galénica de tolerancia muy elevada que comprende especialmente manosa o ramnosa. Se especifica que una base galénica de este tipo no puede funcionar más que en asociación con un activo, siendo ella solo el vehículo. Las bases galénicas dérmicas y/o cosméticas divulgadas se apoyan esencialmente en la presencia de dos polioles, que son el manitol y el xilitol.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición, especialmente cosmética y/o dermatológica, que comprende la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, con al menos un agente antioxidante.

Preferentemente, la composición según la invención no comprende la asociación de xilitol y manitol. Según otra

alternativa, la composición según la invención no comprende ningún agente tensor. De manera aún más preferente, la composición según la invención no comprende agente tensor y no comprende la asociación de xilitol y manitol.

5 El manitol es una hexosa epímera en C2 de la glucosa. La ramnosa (o 6-desoximanosa) constituye formalmente el producto de desoxigenación de la manosa en C6. Los monosacáridos según la invención están en forma D o L de la manosa y/o de la ramnosa o de su mezcla, pudiendo ser cada forma por sí misma anómera alfa y/o beta. Las formas preferidas según la invención son la D-manosa o la L-ramnosa.

10 La D-manosa está presente en los vegetales, en particular en ciertos frutos, entre los cuales los arándanos (arándonos rojos) o la madera dura (haya, abedul). La ramnosa se encuentra en la naturaleza en forma L. La-D manosa, así como la L-ramnosa se comercializan por ejemplo por la sociedad Danisco Sweeteners® y Symrise. En la presente invención, el monosacárido está más específicamente en forma de monómero.

Los agentes antioxidantes según la invención son compuestos que permiten captar las diferentes formas de radicales presentes en la piel, preferentemente captan simultáneamente todas las diferentes formas de radicales presentes.

Como agentes antioxidantes se utilizan las chalconas, más particularmente la floretina.

15 La presente invención se refiere también a la utilización, especialmente cosmética o dermatológica, de una composición según la invención tal como la definida anteriormente, administrada por vía oral, tópica o por inyección cutánea, especialmente para el cuidado de la piel y/o del cuero cabelludo.

20 Una composición conforme a la invención tal como la definida anteriormente puede ser especialmente una composición cosmética para el cuidado capilar para particularmente estimular el brote de cabello, la lucha contra la caída de cabello, la ralentización de su caída o el refuerzo del brillo del cabello.

25 La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento cosmético para disminuir o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus anexos (cabello, cejas, uñas,...) por la administración a un sujeto, preferentemente un ser humano, de una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal como se ha definido anteriormente en asociación con una cantidad eficaz de al menos un agente antioxidante tal como se ha definido anteriormente.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización cosmética de la composición o de la asociación según la invención para disminuir y/o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus anexos (cabellos, cejas, uñas,...), particularmente para disminuir o prevenir los signos del envejecimiento cronológico de la piel o sus anexos.

30 La composición o la asociación según la invención se destina más particularmente para ser aplicada sobre las zonas del cuerpo, del rostro o de la frente, especialmente marcadas por las arrugas y/o en personas que presentan arrugas.

Según un modo particular, la composición utilizada en el marco de la presente invención no comprende la asociación de xilitol y manitol.

35 La composición o asociación según la invención permite estimular también la regeneración de las células de la epidermis y de la dermis, a nivel de la piel o anexos, particularmente los queratinocitos y los fibroblastos, especialmente por aumento de su proliferación. Se dispone de un método especialmente cosmético, eficaz para luchar contra los signos del envejecimiento cronológico.

Los signos del envejecimiento cronológico corresponden a degradaciones internas de la piel debidas al envejecimiento intrínseco de los individuos.

40 Según una forma de realización preferida, la utilización según la presente invención está destinada a mejorar el esplendor de la tez, a disminuir y/o prevenir las características de las arrugas y/o de las finas líneas, en disminuir y/o prevenir las manchas pigmentarias, a mejorar y/o disminuir el micro-relieve de la piel, en alisar la piel y/o en mejorar las propiedades mecánicas de la piel (especialmente elasticidad y/o tono de la piel) y/o en favorecer la reparación de la piel.

45 Según también otro aspecto de la invención, la utilización de la composición o de la asociación según la invención permite mejorar la densidad de la piel y/o su firmeza.

50 La presente invención se refiere igualmente a la utilización de la composición o de la asociación según la invención para tratar de manera preventiva o curativa las arrugas y finas líneas, la piel flácida, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, el adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel blanda y/o la piel adelgazada.

La composición o la asociación según la presente invención tiene igualmente por objeto aumentar la síntesis de colágenos, preferentemente del procolágeno I.

La cantidad de ingredientes activos seleccionados entre los monosacáridos y los agentes antioxidantes que se han de utilizar según la invención depende del efecto cosmético o terapéutico buscado, y puede variar por lo tanto en gran medida. El experto en la materia, en base a sus conocimientos generales, puede determinar fácilmente las cantidades apropiadas.

5 Así, y según una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido anteriormente, en una cantidad comprendida entre 0,001% y 30% en peso en relación al peso total de la composición y, en particular entre 0,1% y 10% en peso, y más particularmente entre 0,5% y 6% en peso en relación al peso total de la composición.

10 Según otra forma preferida, la composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido anteriormente en una cantidad comprendida entre 1,6% y 30% en peso en relación al peso total de la composición y, en particular, entre 1,6 y 10% en peso, y más particularmente entre 1,6% y 6% en peso en relación al peso total de la composición.

15 Según una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende al menos un agente antioxidante en una cantidad comprendida entre 0,01 y 20% en peso en relación al peso total de la composición y, en particular, entre 0,1 y 15% en peso en relación al peso total de la composición.

Según otra forma preferida, la composición según la invención comprende al menos un agente antioxidante en una cantidad comprendida entre 0,01 y 0,09% en peso en relación al peso total de la composición.

20 También según otra forma preferida, la composición según la invención comprende al menos un agente antioxidante en una cantidad comprendida entre 5,6% y 20% y, en particular, entre 6% y 15% en peso en relación al peso total de la composición.

25 Según una forma particularmente preferida, la composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido anteriormente en una cantidad comprendida entre 1,6% y 30%, en particular entre 1,6% y 10% en peso y, más particularmente entre 1,6% y 6%, y al menos un agente antioxidante en una cantidad comprendida entre 0,01 y 20% en peso, en particular, entre 0,1 y 15% en peso en relación al peso total de la composición.

La composición según la invención está adaptada preferentemente a una administración tópica sobre la piel o sus anexos.

Preferentemente, las administraciones tópicas según la invención se presentan en forma de una crema, un gel, una loción, una leche, un aceite, un ungüento, una cera, una espuma, una pasta, un suero, una pomada o un champú.

30 Cuando la composición conforme a la invención se administra por vía oral, ésta se puede presentar ventajosamente en forma de una cápsula de gelatina, un comprimido o de píldoras. Cuando la composición según la invención se administra por inyección cutánea, puede estar en particular en forma de una solución estéril.

Más particularmente, el monosacárido según la invención y el agente antioxidante están presentes en la composición según la invención como agente (o ingrediente) activo, en particular solo como agentes activos.

35 Por "agente activo" o "ingrediente activo" se entiende más específicamente según la invención un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, juega un papel biológico directo sobre el organismo, en particular sobre la piel o sus anexos, en particular sin mejorar el efecto biológico o mecánico de otro compuesto presente en la composición según la invención.

Más particularmente, la composición según la invención no comprende un monosacárido adicional.

40 De manera general, se entiende por "agente tensor" todos los compuestos solubles o dispersables en agua a una temperatura que va de 25°C a 50°C en la concentración de 7% en peso en agua o en la concentración máxima en la cual forman un medio de apariencia homogénea y producen a esta concentración de 7% o a esta concentración máxima en agua una retractación de más de 15% en el ensayo que se describe a continuación.

45 La concentración máxima a la que se forman un medio de apariencia homogénea está determinada en torno a  $\pm$  20% y preferentemente en torno a 5%.

Se entiende por "medio de apariencia homogénea" un medio que no presenta agregados visibles a simple vista.

50 Para la determinación de dicha concentración máxima, el agente tensor se añade progresivamente al agua bajo agitación en la desfloculadora, a una temperatura que va de 25°C a 50°C, después la mezcla se mantiene en agitación durante una hora. A continuación, se observa después de 24 horas si la mezcla así preparada es de apariencia homogénea (ausencia de agregados visibles a simple vista).

El efecto tensor se puede caracterizar por un ensayo in vivo de retractación.

Se prepara previamente y tal como se ha descrito anteriormente una mezcla homogénea del agente tensor en agua, a la concentración de 7% en peso o a la concentración máxima definida anteriormente.

5 Se depositan 30 µl de la mezcla homogénea sobre una muestra rectangular (10x40mm, que presenta por lo tanto una anchura inicial  $L_0$  de 10 mm) de elastómero que tiene un módulo de elasticidad de 20 MPa y un espesor de 100 µm.

Después de 3 h de secado a  $22\pm 3^\circ\text{C}$  y  $40\pm 10\%$  de humedad relativa HR, la muestra de elastómero presenta una anchura retractable, marcada con  $L_{3h}$  debida a la tensión ejercida por el agente tensor depositado.

El efecto tensor (ET) de dicho agente se califica entonces de la forma siguiente:

10

$$'ET' = (L_0 - L_{3h} / L_0) \times 100, \text{ en } \%$$

con  $L_0$  = anchura inicial  
10 mm  
y  $L_{3h}$  = anchura después de 3 h  
de secado

15 El agente tensor se puede seleccionar entre:

- a) las proteínas vegetales o animales y sus hidrolizados;
- b) los polisacáridos de origen natural;
- c) los silicatos mixtos;
- d) las partículas coloidales de cargas inorgánicas;
- 20 e) los polímeros sintéticos;

y las mezclas de estos.

El experto en la materia sabrá seleccionar, en las categorías químicas listadas a continuación, los materiales que responden al ensayo que se ha descrito anteriormente.

25 De una manera general, el medio en el cual están comprendidos los principios activos de la composición tal como se ha definido anteriormente, es un medio fisiológicamente aceptable, en particular un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, y puede ser anhidro o acuoso. Puede comprender así una fase acuosa y/o una fase grasa.

30 El medio fisiológicamente aceptable en el cual se pueden emplear los compuestos según la invención, así como sus constituyentes, su cantidad, la forma galénica de la composición, su modo de preparación y su modo de administración pueden ser seleccionados por el experto en la materia en base de sus conocimientos generales, en función del tipo de composición buscada.

35 Cuando la composición es una composición destinada a una administración tópica, se puede presentar ventajosamente en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones aceite-en-agua (H/E) o agua-en-aceite (E/H) o múltiples (triple E/H/E ó H/E/H) de nanoemulsiones, en particular de nanoemulsiones H/E, cuyo tamaño de gotas es inferior a 100 nm, de geles acuosos o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, pudiendo ser estas esférulas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y nanocápsulas o las vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas (tales como los descritos en las patentes FR2709666 y FR2725369)).

Estas composiciones se preparan según métodos habituales.

40 Además, las composiciones utilizables según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Se pueden aplicar eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Se pueden presentar también en forma sólida y, por ejemplo en forma de barra (stick).

45 Para una aplicación local sobre el cabello o el cuero cabelludo, la composición puede estar en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas; en forma de cremas, geles, emulsiones, espumas; en forma de composiciones para aerosol, que comprenden igualmente un agente propulsor a presión.

Cuando la composición se presenta en forma acuosa, especialmente en forma de dispersión, de emulsión o solución acuosa, puede comprender una fase acuosa que puede comprender agua, un agua floral y/o un agua mineral.

5 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar entre aproximadamente 5% a 80% en peso, preferentemente en aproximadamente 2% a 50% en peso en relación al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el sector cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante se presentan en la composición en una proporción que va de 0,3% a 30% en peso, preferentemente de 0,5% a 20% en peso en relación al peso total de la composición. La emulsión puede contener, además, vesículas lipídicas.

10 Cuando la composición es una solución o un gel oleoso, la fase grasa puede representar más de 90% del peso total de la composición.

La fase oleosa puede comprender también cualquier aditivo habitual liposoluble o lipodispersable como se indica a continuación.

15 Puede comprender especialmente cuerpos grasos tales como ceras, compuestos pastosos, alcoholes grasos, ácidos grasos. La fase oleosa contiene al menos un aceite, más particularmente al menos un aceite cosmético. Se entiende por "aceite" un cuerpo graso líquido a la temperatura ambiente (25°C).

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

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;
- 20 - los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden 4 a 10 átomos de carbono como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico o también, por ejemplo, los aceites de tornasol, de maíz, de soja, de calabaza, de pepitas de uva, de sésamo, de avellana, de albaricoque, de macadán, de arara, de coriando, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico como los comercializados por la sociedad Stearineries Dubois o los comercializados bajo las denominaciones Miglycol 810, 812 y 818 por la sociedad Dynamit Nobel, aceite de yoyoba, aceite de manteca de karité, el caprililglicol;
- 25 - los ésteres y éteres de síntesis, especialmente de ácidos grasos, como los aceites de las fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en la cual R1 representa el radical de un ácido graso o de un alcohol graso que comprende de 8 a 29 átomos de carbono, y R2 representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, como por ejemplo el aceite de Purcellin, el estearato de octil-2-dodecilo, el erucato de octil-2-dodecilo, el isoestearato de isoestearilo; los ésteres hidroxilados como el isoestearillactato, el octilhidroxiestearato, el hidroxiestearato de octildodecilo, el diisoestearil-malato, el citrato de triisocetilo, los heptanoatos, octanoatos, decanoatos de alcoholes grasos; los ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentilglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritrol como el tetraisoestearato de pentaeritritilo, el isopropil lauroil sarcosinato, especialmente vendido bajo el nombre comercial Eldew SL 205 de la sociedad Ajinomoto;
- 30 - los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el isohexadecano, el isododecano, el polisobuteno hidrogenado tal como el aceite de parlama, la mezcla de n-undecano (C11) y de n-tridecano (C13) comercializado bajo la referencia de CETIOL UT por la sociedad Cognis;
- 35 - los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento JP-A-2-295912;
- 40 - los aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no, de cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, especialmente los aceites de silicona volátiles, en particular ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como el ciclohexadimetilsiloxano y el ciclopentadimetilsiloxano; los polidimetilsiloxanos que comprenden grupos alquilo, alcoxi o fenilo, pendientes o al final de la cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, las difenil-dimeticonas, los difenilmetildifenil-trisiloxanos, los 2-feniletiltrimetil-siloxisilicatos, y los polimetilfenilsiloxanos; y sus mezclas.
- 45

50 Por "aceite hidrocarbonado" se entiende en la lista de los aceites citados, cualquier aceite que comprenda mayoritariamente átomos de carbono e hidrógeno, y eventualmente grupos éster, éter, fluorado, ácido carboxílico y/o alcohol.

55 Los demás cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo los ácidos grasos que comprenden de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, el ácido láurico, el ácido palmítico y el ácido oleico; las ceras como la lanolina, la cera de abeja, la cera de carnaúba o de candelilla, las ceras de parafina, de lignita o las ceras microcristalinas, la ceresina o la ozoquerita, las ceras sintéticas como las ceras de polietileno, las ceras de Fischer-Tropsch; las resinas de silicona tales como la trifluorometil-C1-4-alquildimeticona y la

trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona como los productos comercializados bajo las denominaciones "KSG" por la sociedad Shin-Etsu, bajo las denominaciones "Trefil", "BY29" ó "EPSX" por la sociedad Dow Corning o bajo las denominaciones "Gransil" por la sociedad Grant Industries.

5 Estos cuerpos grasos se pueden seleccionar de manera variada por el experto en la materia con objeto de preparar una composición que tenga las propiedades, por ejemplo de consistencia o de textura, deseadas.

10 Las emulsiones contienen generalmente al menos un emulsionante seleccionado entre los emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, utilizados solos o mezclados, y eventualmente un co-emulsionante. Los emulsionantes se seleccionan de manera apropiada según la emulsión que se ha de obtener (E/H ó H/E). El emulsionante y el co-emulsionante están generalmente presentes en la composición, en una proporción que va de 0,3 a 30% en peso, y de preferencia de 0,5 a 20% en peso en relación con el peso total de la composición.

15 Para las emulsiones E/H, se pueden citar, por ejemplo como emulsionantes los dimeticona copolios tales como la mezcla de ciclometicona y de dimeticona copoliol vendida bajo la denominación "DC 5225 C" por la sociedad Dow Corning, y las alquil-dimeticona polios tales como la laurilmeticona copoliol vendida bajo la denominación "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la sociedad Dow Corning y la cetil dimeticona copoliol vendida bajo la denominación "Abil EM 90®" por la sociedad Goldschmidt. También se puede utilizar como tensioactivo de emulsiones E/H un organopolisiloxano sólido elastómero, reticulado, que comprende al menos un grupo oxialquilenado, tal como los obtenidos según el modo operativo de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento US-4-5,412,004 y de los ejemplos del documento US-A-5,811,487, especialmente el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A-5,412,004 y tal como el comercializado bajo la referencia KSG 21 por la sociedad Shin Etsu.

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

25 Estas composiciones pueden ser igualmente emulsiones H/E estabilizadas por partículas como por ejemplo las partículas poliméricas descritas en la patente FR2760641, polímeros anfífilos reticulados o no, tales como los descritos en las solicitudes: FR2853543 y FR2819175.

30 De forma conocida, la composición cosmética puede contener igualmente los adyuvantes habituales en el sector cosmético, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los absorbentes de olores y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes coadyuvantes son las utilizadas clásicamente en el sector cosmético y, por ejemplo, varían aproximadamente de 0,01% a 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las fases lipídicas.

35 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente etanol, isopropanol, dipropilenglicol, butilenglicol y propilenglicol.

40 Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar como ejemplos no limitativos, los polímeros carboxivinílicos (carbomer®), los polímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, como gelificantes lipófilos se pueden citar las arcillas modificadas tales como las bentonitas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice hidrófuga, la etilcelulosa y el polietileno.

45 Cuando la composición se administra por vía oral, se presenta ventajosamente en forma de una cápsula de gelatina, de un comprimido o de pildoras. Cuando la composición se administra por inyección cutánea, se presenta particularmente en forma de una solución estéril.

50 Las composiciones de la invención pueden contener otros activos hidrófilos o lipófilos. Estos activos se seleccionan especialmente entre los agentes antioxidantes, los agentes dermo-relajantes o dermodecontractantes, los agentes anti-edad, los agentes anti-glicación, los agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, los agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos o de queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos, los agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, los inhibidores de NO-sintasa y los agentes que estimulan el metabolismo energético de las células. Las listas de estos activos se dan a continuación a título ilustrativo, y no deben ser considerados de ningún modo como limitativos.

*Agentes anti-edad:*

55 Entre los activos conocidos para luchar contra los signos del envejecimiento, especialmente cutáneo, se pueden citar especialmente:

la vitamina B3, la vitamina B9, el resveratrol o sus derivados como, por ejemplo el resveratrol® comercializado por la sociedad Estée Lauder, el retinol o sus derivados, y su mezcla.

*Agentes anti-glicación:*

5 Por "agente antiglicación" se entiende un compuesto que previene y/o disminuye la glicación de las proteínas de la piel, particularmente de las proteínas de la dermis, tales como el colágeno.

10 Como agentes anti-glicación se pueden citar especialmente los extractos vegetales de la familia de las Ericaceae, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*, *Vaccinium myrtillus*), por ejemplo el vendido bajo la denominación "BLUEBERRY HERBASOL EXTRACT PG" por la sociedad COSMETOCHEM, la ergotioneína y sus derivados, los hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3',5,5'-tetrahidroxiestilbeno (estos agentes anti-glicación se describen en las solicitudes FR 2 802425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 y FR 2 802 420, respectivamente), los dihidroxiestilbenos y sus derivados, los polipéptidos de arginina y de lisina tales como los vendidos bajo la denominación "AMADORINE®" por la sociedad SOLABIA, el clorhidrato de carcinina (comercializado por Exsymol bajo la denominación "ALISTIN®"), un extracto de *Helianthus annuus* como Antiglyskin® de SILAB, los extractos de vino tal como el extracto de vino blanco en polvo sobre soporte de maltodextrina vendido bajo la denominación "Vin blanc déshydraté 2F" por la sociedad Givaudan, el ácido tióctico (o ácido alfa lipoico), una mezcla de extracto de gayuba y de glicógeno marino como el Aglycal LS 8777® de Laboratoires Sériobiologiques, un extracto de té negro como el Kombuchka® de Sederma y sus mezclas.

Como agentes anti-glicación preferidos, se citarán los extractos de arándano (*Vaccinium myrtillus*) y el extracto de té negro.

20 *Agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación*

Entre los activos que estimulan las macromoléculas de la dermis o impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

- 25 - ya sea sobre la síntesis del colágeno tales como los extractos de Centella asiática, los asiaticosidos y derivados; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la sociedad SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales tales como el hidrolizado de soja comercializado por la sociedad COLETICA bajo la denominación comercial Phytokine®; los péptidos de arroz tal como el Nutriptide® de SILAB, el metilsilanol manuronato tal como el Algisium C® comercializado por Exsymol; las hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos; el ácido fólico; y un extracto de Medicago sativa (alfalfa) tal como el comercializado por SilLAB bajo la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación Nuteline C®, y la arginina.
- 35 - ya sea sobre la inhibición de la degradación del colágeno, particularmente de los agentes que actúan sobre la inhibición de las metaloproteinasas (MMP) tales como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados, los extractos de medicago sativa tales como el Vitanol® de Silab, un extracto de afanizomenona flos-aquae (cianofícea) comercializado bajo la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por la sociedad COLETICA bajo la denominación comercial Collafit®; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que los contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por la sociedad ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial Flavosterona SB®), de trébol rojo, de lino, de kaakon; un extracto de lichi; la DIPALMITOIL HIDROXIPROLINA comercializada por Seppic bajo el nombre SEPILIFT DPHP®; Baccharis genistelloide o Baccharina comercializada por SILAB, un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781® de Cognis; el extracto de salvia descrito en la solicitud FR-A-2812544 de la familia de las labiadas (salvia officinalis de la sociedad Flacksmann), el extracto de rododendro, el extracto de arándano, un extracto de *vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud FR-A-2814950.
- 45 - ya sea sobre la síntesis de moléculas pertenecientes a la familia de las elastinas (elastina y fibrilina), tales como: el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomices cerevisiae* comercializado por la sociedad LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; el extracto de alga *Macrocyctis pyrifera* comercializado por la sociedad SECMA bajo la denominación comercial Kelpadellie®, un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación Nuteline C®.
- 50 - ya sea sobre la inhibición de la degradación de la elastina tales como el extracto peptídico de granos de *Pisum sativum* comercializado por la sociedad LSN bajo la denominación comercial Parelasyt®; los heparinoides; los compuestos N-acrilaminoamidas descritos en la solicitud WO 01/94381 tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético, denominado de otro modo N.[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil valil]glicina ó N-acetil-N-(3-trifluorometil)fenil]valil-glicina ó acetil trifluorometil fenil valilglicina o un éster de este con un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; un extracto de péptidos de arroz tal como Colhibin® se Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como Emblica® de Rona.

- ya sea sobre la síntesis de los glucosaminoglucanos tales como el producto de fermentación de la leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la sociedad BROOKS bajo la denominación comercial Biomin Yogourth®; el extracto de alga parda *Padina pavonica* comercializado por la sociedad ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible especialmente de la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Firmalift® o de la sociedad LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la *Laminaïne®* de Secma; la esencia de Mamaku de Lucas Meyer, un extracto de berro (*Odraline®* de Silab).
- ya sea sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton *Salina* comercializado por la sociedad SEPORGA bajo la denominación comercial GP4G®; el extracto de levadura disponible especialmente de la sociedad ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial Drieline® y el palmitoil pentapéptido comercializado por la sociedad SEDERMA bajo la denominación comercial Matrixil®.

Entre los activos estimulantes de las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar especialmente el extracto de lupina comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; el extracto de brotes de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la sociedad GATTEFOSSE bajo la denominación comercial Gatuline® RC; el extracto de zooplancton *Salina* comercializado por la sociedad SEPORGA bajo la denominación comercial GP4G®; el tripéptido de cobre de PROCYTE; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la sociedad Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial Filladyn LS 9397®.

Preferentemente se utilizará un activo estimulante de la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación, seleccionado entre los agentes estimulantes de la síntesis de los glucosaminoglucanos, los agentes que inhiben la degradación de la elastina, los agentes estimulantes de la síntesis de la fibronectina, los agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas epidérmicas, y sus mezclas.

Aún más preferentemente, se utilizará un activo que estimule la síntesis de los glucosaminoglucanos seleccionado entre un extracto de alga parda *Padina pavonica*, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae*, un extracto de *Laminaria ochroleuca*, la esencia de mamaku, un extracto de berro y sus mezclas.

Como activos preferidos que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación, se pueden citar: los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la sociedad SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales tales como el hidrolizado de soja comercializado por la sociedad COLETICA bajo la denominación comercial Phytokina®; los péptidos de arroz tal como el Nutriptide® de SILAB, el metilsilanol manuronato tal como el Algisium C® comercializado por Exsymol; el ácido fólico; un extracto de *Medicago sativa* (alfalfa) tal como el comercializado por SILAB bajo la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación Nuteline C®; la arginina; un extracto de *Aphanizomenon flos-aquae* (cianoficea) comercializado bajo la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies, el extracto de malta comercializado por la sociedad COLETICA bajo la denominación comercial Collafit® el licopeno; un extracto de lichi; un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781 de Cognis; un extracto de *Vaccinium myrtillus* tales como los descritos en la solicitud FR-A-2814950; el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* comercializado por la sociedad LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación Nuteline C®; el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético, denominado de otro modo N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil valil]glicina ó N-acetil-N-(3-trifluorometil)fenil]valil-glicina ó acetil trifluorometil fenil valilglicina o un éster de éste con un alcohol de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; un extracto de péptidos de arroz tal como Colhibin® de Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como Emblica® de Rona; un extracto de alga parda *Padina pavonica* comercializado por la sociedad ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible especialmente de la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Firmalift® o de la sociedad LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la *Laminaïne®* de Secma; la esencia de mamaku de Lucas Meyer; el extracto de lupina comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; el extracto de brotes de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la sociedad GATTEFOSSE bajo la denominación comercial Gatuline® RC.

*Agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos*

Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos, utilizables en la composición según la invención se pueden seleccionar, por ejemplo, entre las proteínas o polipéptidos vegetales, los extractos especialmente de soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la sociedad LSN bajo la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Raffermine®), un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como la RIDULISSE® de SILAB; y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquininas; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación NutelineC®.

Preferentemente, se utilizará un agente que favorezca la proliferación y/o la diferenciación de los queratinocitos.

Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos, utilizables en la composición según la invención, comprenden especialmente; el floroglucinol, el extracto de hojas de *hydrangea macrophylla* como el Arnacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; el extracto de *Larrea divaricata* tal como el Capislow® de Sederma, las mezclas de extractos de papaya, de hojas de olivo y de limonero tal como la Xyleina® de Vincience, el extracto de hojas de *hydrangea macrophylla* como la Arnacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, el retinol y sus ésteres de los cuales el palmitato de retinilo, los extractos de tortas de nuez comercializados por Gattefosse y los extractos de *solanum tuberosum* tal como Dermolectine® comercializado por Sederma.

Entre los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos están comprendidos, por ejemplo, los minerales tales como el calcio; un extracto peptídico de lupina tal como el comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; el beta-sitosterilsulfato de sodio tal como el comercializado por la sociedad SEPORGA bajo la denominación comercial Phytocohesine®; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la sociedad SOLABIA bajo la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la sociedad Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial Filladyn LS 9397®; y los lignanos tales como el secoisolaricresinol, el retinol y sus ésteres, de los cuales el palmitato de retinilo.

Como agentes que estimulan la proliferación y/o la diferenciación de queratinocitos, se pueden citar también los estrógenos tal como el estradiol y homólogos; las citoquinas.

Como activos que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos preferidos, se citarán las proteínas o polipéptidos vegetales, extractos especialmente de soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la sociedad LSN bajo la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como la RIDULISSE® de SILAB; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la sociedad Solabia bajo la denominación Nuteline C®; la adenosina, el floroglucinol, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; un extracto peptídico de lupina tal como el comercializado por la sociedad SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la sociedad SOLABIA bajo la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la sociedad Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial Filladyn LS 9397®; el retinol y sus ésteres, de los cuales el palmitato de retinilo.

#### *Agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea*

En las composiciones de la invención se podrán utilizar agentes que intervienen en la maduración de la envoltura córnea, que se altera con la edad e induce una disminución de la actividad de las transglutaminasas. Se pueden citar por ejemplo la urea y sus derivados y en particular el Hydrovance® de National Starch y los demás activos mencionados en la solicitud de L'OREAL FR2877220.

#### *Inhibidores de NO-sintasas*

El agente que tiene una acción inhibitoria de la NO-sintasa se puede seleccionar entre las OPC (oligómeros proclanidólicos); los extractos de vegetales de la especie *Vitis vinifera* especialmente comercializados por la sociedad Euromed bajo la denominación Leucocianidinas de uvas extra, o también por la sociedad Indena bajo la denominación Leucoselect®, o por último por la sociedad Hansen bajo la denominación Extracto de pulpa de uva; los extractos de vegetales de la especie *Olea europaea* preferentemente obtenidos a partir de hojas de olivo y especialmente comercializados por la sociedad VINYALS en forma de extracto seco, o por la sociedad Biologia & Tecnologia bajo la denominación comercial Eurol® BT; los extractos de un vegetal de la especie *Ginkgo biloba*, de preferencia un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por la sociedad Beaufour bajo la denominación comercial *Ginkgo biloba* extracto estándar y sus mezclas.

#### *Agentes que estimulan el metabolismo energético de las células*

El activo que estimula el metabolismo energético de las células se puede seleccionar, por ejemplo entre la biotina, un extracto de *Saccharomices cerevisiae* tal como el Phosphovital® de Sederma, la mezcla de sales de sodio, de manganeso, de cinc y de magnesio del ácido pirrolidonicarboxílico como el Physiogenyl® de Solabia, una mezcla de gluconato de cinc, de cobre y de magnesio tal como el Sepitonic M3® de Seppic y sus mezclas; y un beta-glucano procedente de *Saccharomices cerevisiae* tal como el comercializado por la sociedad Mibelle AG Biochemistry.

La invención se refiere igualmente a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel destinado a disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus anexos (cabello, cejas, uñas,...), que comprende al menos una etapa consistente en aplicar sobre la piel al menos una composición tal como la definida anteriormente.

El procedimiento según la invención comprende más específicamente al menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel que presenta al menos uno de los signos de envejecimiento cutáneo mencionados anteriormente, al menos una composición tal como la definida anteriormente.

Más particularmente, comprende al menos una etapa consistente en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel o zona de piel envejecida, arrugada, o blanda y/o flácida, o en zonas del cuerpo que presentan una pérdida de elasticidad y/o de firmeza y/o de tonicidad, al menos una composición tal como la definida anteriormente.

5 La composición según la invención se puede aplicar sobre la parte de la piel o de los anexos a tratar, en particular sobre el rostro, el cuerpo, el cuello, las manos, los cabellos o el cuero cabelludo, preferentemente de forma cotidiana o pluricotidiana. La aplicación se podrá renovar todos los días durante un periodo variable según los efectos deseados, generalmente de 3 a 6 semanas, pero se podrá prolongar o seguir de forma continua.

10 Según una alternativa, la composición según la invención se puede administrar por vía inyectable en asociación o no con productos de relleno. Efectivamente, una de las soluciones que se tienen para luchar contra las arrugas y/o la pérdida de volumen de los tejidos blandos es la utilización de productos de relleno (o "rellenos"). Este relleno se puede realizar por la utilización de productos no reabsorbibles, tales como geles de poliacrilamida o partículas de polimetilmetacrilato (PMMA). Sin embargo, estos compuestos pueden ocasionar reacciones de intolerancia de tipo inflamación o hipersensibilidad.

15 Se prefiere la utilización de productos reabsorbibles tales como las proteínas, las grasas, el colágeno o el ácido hialurónico. Pero estos compuestos se degradan bastante rápidamente en el organismo, lo que reduce su eficacia. Para remediar esto, es necesario proceder a una reticulación más o menos inducida de estos componentes. Hasta hoy en día, el ácido hialurónico utilizado en formas farmacéuticas o en dispositivos médicos se presenta en forma de un gel de hialurato de sodio. El monosacárido según la invención o las composiciones que lo contienen podrán ser aplicados igualmente por mesoterapia. La mesoterapia es una técnica de tratamiento por inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea de producto(s) activo(s), como por ejemplo los micro-nutrientes, las vitaminas y/o el ácido hialurónico. Según esta técnica, las composiciones se administran por inyección en forma de múltiples gotitas de pequeño tamaño a nivel de la epidermis, de la unión dermo-epidérmica y/o de la dermis, especialmente con objeto de realizar un acolchamiento subcutáneo. La técnica de la mesoterapia se describe especialmente en la obra "Traité de mésothérapie" de Jacques LE COZ, edición Masson, 2004. La mesoterapia efectuada sobre el rostro se denomina igualmente "mesolift", o igualmente con el término anglosajón de "mesoglow".

25 Así, otro objeto de la presente invención puede ser un dispositivo, en particular un dispositivo médico, que comprende una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal como se define anteriormente, en asociación con una cantidad eficaz de floretina como agente antioxidante. Este dispositivo se puede adaptar a una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea. La asociación de activos tal como se ha definido anteriormente se disuelve en un medio estéril. Dicho dispositivo puede comprender al menos otro compuesto, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los mencionados anteriormente, eventualmente reticulado.

30 Dicho dispositivo puede ser por ejemplo una jeringuilla con una aguja o también un dispositivo inyector sin aguja, tal como los utilizados en la técnica de cuidado conocida bajo el nombre de mesoterapia. Igualmente se puede emplear un estuche (kit) que comprenda un dispositivo, comprendiendo dicho kit un dispositivo, particularmente una jeringuilla o un dispositivo inyector y al menos la asociación de activos, monosacárido(s) y agente(s) antioxidante(s), tales como los definidos anteriormente. Dicho kit puede comprender igualmente una aguja. Dicho dispositivo se puede encontrar listo para su empleo, es decir llenado previamente, o se debe llenar durante la utilización. En este último caso, una composición u otro dispositivo (como una ampolla) comprende dicha asociación de activos, monosacárido(s) y agente(s) antioxidante(s), eventualmente asociados con al menos otro compuesto activo, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los productos de relleno mencionados anteriormente, eventualmente reticulado.

La inyección de activos según la invención se puede realizar simultáneamente a, o antes o después de, la aplicación sobre la piel o sus anexos de otra composición cosmética o farmacéutica, preferentemente dermatológica, que comprenda, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos otro activo más, tal como el citado anteriormente.

45 Según otro aspecto, la invención se refiere igualmente a un conjunto cosmético que comprende: i) un recipiente que delimita al menos un compartimento, estando cerrado dicho recipiente por un elemento de cierre: e ii) una composición tal como la descrita anteriormente, dispuesta en el interior de dicho compartimento.

50 El recipiente puede ser de cualquier forma adecuada. Puede ser especialmente en forma de un frasco, un tubo, un bote, un estuche, una caja, una bolsa o un botiquín. El elemento de cierre puede ser en forma de un tapón amovible, una tapadera, un opérculo, una banda desechable o una cápsula, especialmente del tipo que porta un cuerpo fijado al recipiente y un casquillo articulado sobre el cuerpo. Puede ser igualmente en forma de un elemento que asegure el cierre selectivo del recipiente, especialmente una bomba, una válvula o una clapeta.

55 El recipiente puede estar asociado a un aplicador. El aplicador puede ser en forma de un pincel tal como se describe por ejemplo en la patente FR 2 722 380. El producto puede estar contenido directamente o indirectamente en el recipiente. Como ejemplo, el producto puede estar dispuesto sobre un soporte impregnado, especialmente en forma de un paño o de un tampón, y dispuesto (en forma unitaria o múltiple) en una caja o en una bolsa. Un soporte así, que incorpora el producto, se describe por ejemplo en la solicitud WO 01/03538.

El elemento de cierre puede estar acoplado al recipiente par atornillamiento.

Alternativamente, el acoplamiento entre el elemento de cierre y el recipiente se hace de otro modo que por atornillamiento, especialmente por medio de un mecanismo de bayoneta, por encliquetado, ajuste, soldadura, encolado o por atracción magnética. Por "encliquetado" se entiende en particular todo sistema que implique el paso de un burlete o cordón de material por deformación elástica de una porción, especialmente del elemento de cierre, que retorna después a la posición no forzada elásticamente de dicha porción después del paso del burlete o del cordón.

El recipiente se puede realizar, al menos en parte, de un material termoplástico, como polipropileno o polietileno.

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

El recipiente puede ser de paredes rígidas o de paredes deformables, especialmente en forma de un tubo o de un frasco tubular. El recipiente puede comprender medios destinados a provocar o facilitar la distribución de la composición. A título de ejemplo, el recipiente puede ser de paredes deformables, de manera a provocar la salida de la composición en respuesta a una sobrepresión en el interior del recipiente, siendo producida esta sobrepresión por aplastamiento elástico (o no elástico) de las paredes del recipiente.

Los contenidos de las patentes o solicitudes de patente citadas anteriormente están incorporadas por referencia en la presente solicitud.

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

- una composición A que contiene fletina como agente antioxidante,
- una composición B, acondicionada por separado de la composición A, que comprende al menos un monosacárido seleccionado entre manosa, ramnosa y su mezcla.

La invención se refiere por último a un procedimiento de tratamiento cosmético o dermatológico que comprende al menos una etapa de administración, en particular de aplicación tópica sobre la piel y/o sus anexos, de la composición A, y al menos una etapa de administración, en particular de aplicación tópica sobre la piel y/o sus anexos, de la composición B.

La administración de la composición A según la invención se puede realizar simultáneamente a, o antes o después de, la administración de la composición B. Tal como se ha especificado anteriormente, la administración de la composición A y de la composición B se puede realizar por vía tópica, oral o por inyección.

Según una alternativa, en primer lugar se administra la composición A y en segundo lugar la composición B. Según otra alternativa, se administra en primer lugar la composición B y en segundo lugar la composición A.

Las composiciones A y B pueden estar acondicionadas por separado en el interior de dos compartimentos, formados ya sea por dos recipientes distintos, ya sea en el interior de un dispositivo unitario. Por "dispositivo unitario" se entiende un dispositivo por el cual los dos compartimentos son solidarios uno del otro. Tal dispositivo se puede obtener por un procedimiento de moldeado en una sola pieza de los dos compartimentos, especialmente de un material termoplástico. Igualmente, puede ser el resultado de cualquier forma de unión, especialmente por encolado, soldadura o también encliquetado.

Según un primer modo de realización, los dos recipientes son independientes uno del otro. Estos recipientes se pueden presentar en diversas formas. Se puede tratar especialmente de tubos, frascos o bidones.

Uno y/u otro de los recipientes puede llevar superpuesta una bomba de accionamiento manual que lleva superpuesto un botón pulsador para el accionamiento de la bomba y la distribución de la composición por al menos un orificio de distribución.

Alternativamente, uno y/u otro de los recipientes están presurizados, especialmente por medio de un agente propulsor, en particular un gas propulsor. En este caso, el o los recipientes está(n) equipados de una válvula a la que se superpone un botón pulsador equipado de una boquilla o de cualquier medio de difusión para la distribución del producto.

El propulsor puede estar mezclado con la composición a distribuir o separado de ella, especialmente por medio de un pistón apto para deslizarse en el interior del recipiente, o por medio de las paredes flexibles de una bolsa en el interior de la cual se dispone la composición.

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

También alternativamente, los dos compartimentos están formados por dos compartimentos concéntricos formados en el interior de un tubo, y están superpuestos por una bomba sin toma de aire, equipada de un botón pulsador con

uno o dos orificios de distribución. En el interior del tubo hay previsto un pistón que asciende en dirección de la bomba a medida que las composiciones se extraen del interior de los recipientes. Tales modos de distribución se utilizan especialmente para la distribución de pastas dentífricas.

### Leyendas de las figuras

5 **Figura 1:** Diagrama esquemático de los resultados obtenidos para la proliferación de los queratinocitos en presencia de un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en un medio carente de factores de crecimiento y con adición de diferentes concentraciones de L-ramnosa, referidos en abscisas. Los valores referidos en ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas, medidas en relación al testigo.

10 **Figura 2:** Diagrama esquemático de los resultados obtenidos para la proliferación de los queratinocitos en presencia de un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en un medio carente de factores de crecimiento y con adición de diferentes concentraciones de D-manosa, referidos en abscisas. Los valores referidos en ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas, medidas en relación al testigo.

15 **Figura 3:** Diagrama que representa el número de fibroblastos medidos entre una piel reconstruida, completa, de testigo no tratado, a la izquierda, y una piel reconstruida completa tratada con ramnosa 5 mM, a la derecha. Los fibroblastos se cuentan a diferentes etapas del tratamiento. Así, para cada tipo de piel la columna de la izquierda corresponde a la enumeración efectuada a 48 h y la columna de la derecha corresponde a la enumeración efectuada a 120 h de tratamiento.

20 **Figura 4:** Fotografías de sección de piel congelada reconstruida, de 7 $\mu$ M de espesor. El nivel de fluorescencia se materializa por las manchas blancas del cliché en negro y blanco, es proporcional a la cantidad de procolágeno de tipo I. A la izquierda figura la piel testigo y a la derecha la piel tratada con ramnosa 1 mM.

La invención se ilustra con más detalle en los ejemplos siguientes, que se presentan a título ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1; Proliferación de los queratinocitos

##### 25 Protocolo

Los queratinocitos (línea HaCat) se cultivan en dos condiciones: medio de cultivo definido, completo (condición estándar) y medio de cultivo carente de factores de crecimiento. Este medio carente provoca un retraso controlado de la proliferación celular. En estas condiciones, es entonces posible medir los efectos de los compuestos capaces de compensar la carencia de factores de crecimiento del medio de cultivo y, por lo tanto, relanzar la multiplicación celular y/o estimular su metabolismo.

La proliferación queratinocitaria se mide por medio de tres marcadores sobre la misma población celular: la tasa de ADN que es proporcional al número de células (sonda Cynquant), la tasa de lípidos polares constitutivos de membranas celulares (sonda Rouge Nil) y la respiración mitocondrial, que refleja el metabolismo celular general (sonda XTT).

##### 35 Resultados

Los resultados se indican en las figuras 1 y 2.

Los dos monosacáridos ramnosa y manosa demuestran su capacidad para activar la proliferación de queratinocitos, cuando éstos se cultivan en un medio empobrecido de factores de crecimiento, condición de cultivo que retrasa significativamente su crecimiento celular.

40 Esta activación de la proliferación celular por los dos compuestos se manifiesta por un mayor número de células en relación al testigo no tratado.

Este número incrementado de células se materializa por una tasa de ADN (Cynquant), una tasa de lípidos polares (señal Rouge Nil) y una respiración mitocondrial (señal XTT) significativamente incrementados cuando los monosacáridos se evalúan a 1 mM. A 500  $\mu$ M, las dos moléculas presentan ya una eficacia.

45 Los dos monosacáridos, manosa y ramnosa, ejercen por lo tanto una influencia sobre la proliferación de los queratinocitos. Activan la proliferación de los queratinocitos cultivados en un medio empobrecido de factor de crecimiento, lo que se manifiesta en un mayor número de células en relación al testigo no tratado.

La ramnosa y la manosa presentan por lo tanto una eficacia anti-edad interesante, potenciando la renovación epidérmica y la lucha contra la atrofia epidérmica ligada al envejecimiento.

50

**Ejemplo 2: Proliferación de los fibroblastos****Protocolo**

La ramnosa fue estudiada en un modelo de piel reconstruida completa con el fin de medir su eficacia anti-edad a nivel del compartimento dérmico.

5 Brevemente, el modelo de piel reconstruida utilizada es el descrito por Bell et al, (Bell E. et al, The reconstitution of living skin, J Invest Dermatol, 1983, jul; 81): comprende un equivalente dérmico sobre el cual se reconstruye una epidermis pluriestratificada; el equivalente dérmico se fabrica a partir de colágeno ácido, soluble, medio de cultivo que contiene suero y fibroblastos humanos adultos normales. Al cabo de 5 días de retracción, este equivalente se siembra con queratinocitos, después se cultiva durante 6 días en inmersión y 7 días en emersión con objeto de  
10 obtener una epidermis pluriestratificada y diferenciada, que presente una capa córnea.

La piel reconstruida se trata con ramnosa 5 mM durante 2 días, y 5 días en el medio de cultivo; al final del tratamiento, las pieles reconstruidas se incluyen en el Tissue Tek con objeto de seccionarlos en estado congelado en el criostato con un espesor de 7  $\mu$ M. Los cortes realizados se marcan a continuación con yoduro de propidio para  
15 marcar el ADN de los núcleos de los fibroblastos con objeto de su numeración. En cada piel reconstruida se realizan aleatoriamente 3 cortes congelados; en cada corte se analizan 2 campos microscópicos (objetivo x 25) con microscopio de fluorescencia y se fotografían. La numeración de los fibroblastos dérmicos se realiza por lo tanto para cada piel reconstruida en un total de 6 imágenes, que representan los 6 campos microscópicos considerados. El número de fibroblastos dérmicos se compara con la piel testigo y la tratada con la ramnosa en dos tiempos de la cinética.

**20 Resultados**

Los resultados se indican en la figura 3.

Se ha comprobado que la ramnosa induce la estimulación del crecimiento de los fibroblastos dérmicos de la piel reconstruida después de 48 horas de tratamiento, estimulación confirmada a 120 h de tratamiento, con entre 30 a 35% de células más (véase figura 3). Cabe advertir que esta estimulación va acompañada de una estimulación de la  
25 síntesis de procolágeno de 1 a 5 mM, así como a 1 mM, lo que puede ser igualmente el resultado del número incrementado de los fibroblastos responsables de la secreción de esta proteína mayor de la matriz extracelular.

Estos dos efectos completan la actividad anti-edad de la ramnosa ya medida en el compartimento epidérmico, que viene a estimular la proliferación y el metabolismo del fibroblasto, célula mayor del compartimento dérmico.

**Ejemplo 3: Síntesis del procolágeno 1**

30 Se ha procedido igualmente en otras series de cortes en congelación para la detección clásica por inmunofluorescencia indirecta del procolágeno de tipo I a nivel de la dermis de la piel reconstruida (Anticuerpos anti procoll 1 (MAB 1912 Millipore) + conjugado acoplado a FITC (112-095-068 Jackson Immunoresearch)). Con objeto de situarse en el seno de la arquitectura cutánea durante el examen microscópico de los cortes, los núcleos celulares de los queratinocitos y de los fibroblastos se localizan gracias a su marcado con yoduro de propidio, como  
35 se ha descrito anteriormente. En cada piel reconstruida se realizan aleatoriamente 3 cortes en estado congelado y en cada corte se analizan 2 campos microscópicos (objetivo x 25) con microscopio de fluorescencia, y se fotografían. Los niveles de fluorescencia, proporcionales a la cantidad de procolágeno de tipo I, se comparan con la piel testigo y la piel tratada con ramnosa.

En la imagen 1, figura 4, que corresponde a un corte de la piel testigo reconstruida a 120 h de cultivo, se materializa la presencia de procolágeno de tipo I sintetizado por los fibroblastos dérmicos por la fluorescencia verde situada en la parte inferior de la imagen. En la parte superior de la imagen se adivina la parte basal de epidermis, tejido muy celular, visualizable por los numerosos núcleos de los queratinocitos. En la dermis se visualiza igualmente tejido mucho menos celular, la distribución aleatoria de los fibroblastos en el seno de la matriz extracelular dérmica. En la  
40 imagen 2, figura 4, correspondiente por ejemplo a un corte de la piel reconstruida tratada con ramnosa 1 mM durante 120 horas, se constata un claro aumento de la fluorescencia verde en comparación a la observada en la piel testigo (imagen 1), así como una distribución de la señal fluorescente que materializa bien el aspecto fibrilar del procolágeno de tipo I sintetizado de nuevo. Este incremento de la fluorescencia general indica que el tratamiento con ramnosa ha estimulado fuertemente la síntesis de procolágeno de tipo I por los fibroblastos.

Estos resultados muestran bien la capacidad de la ramnosa de estimular el metabolismo del fibroblasto, metabolismo que en el curso del envejecimiento se desequilibra más hacia la degradación de la matriz extracelular que hacia su renovación.  
50

La ramnosa, estimulando a la vez el metabolismo y el crecimiento de los fibroblastos dérmicos, demuestra bien su eficacia anti-edad sobre la dermis, eficacia complementaria a la medida frente al compartimento dérmico.

**Ejemplo 4: Asociación de ramnosa y de un antioxidante (floreтина): evidencia de la acción complementaria anti-edad de la ramnosa y de un antioxidante (floreтина)**

**Evaluación de la protección de la asociación ramnosa/floreтина frente a la mortalidad celular inducida por los UVA:**

5 Brevemente, los fibroblastos humanos normales se siembran en placas de 24 pocillos a razón de  $3 \cdot 10^4$  células/pocillo en medio de base MEM con Glutamax 1, (Gibco cat nº 41090-028) + 10% SVF, (Gibco cat nº 10270-098) + Péni/Strepto (Gibco cat nº 15070-063) + Fungizone Ampb B (Gibco cat nº 15290081).

10 Las células se incuban a continuación en presencia de la asociación de ramnosa 1 y/o 5 mM + floretina 10  $\mu$ M durante 24 horas antes de la exposición a los UV. Las células se pueden tratar igualmente con la asociación en un tratamiento posterior, o bien ulteriormente a la exposición a los UV.

Los queratinocitos tratados con la asociación de ramnosa + floretina se someten a continuación a la exposición UV por medio de un simulador solar ORION de marca Oriel, provisto de un filtro WG335 que libera el conjunto del espectro de los UVA y del visible. Las células son expuestas a los UVA en efecto dosificado tal como, por ejemplo, a 5, 10 y 18 J/cm<sup>2</sup>. Las células testigo se conservan en oscuridad.

15 24h después de la exposición a los UV, se mide la viabilidad de las células mediante el ensayo al Rouge Neutre (rojo neutro). El rojo neutro es un colorante de inclusión específica de los lisosomas. La acumulación de este colorante depende de la integridad de la membrana de las células. Así, es posible distinguir las células vivas (incorporación del rojo neutro) de las células muertas o dañadas, y cuantificarlas. Las células se incuban entonces en presencia de rojo neutro durante 1 hora a 37°C y 5% de CO<sub>2</sub>. El colorante se extrae a continuación de las células por adición de una solución de etanol al 50% y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05M. La lectura de la absorción se realiza en el espectrofotómetro a 540 nm.

**Evaluación de la prevención por la asociación ramnosa/floreтина de la liberación de MMP1 por los fibroblastos dérmicos, inducida por los UVA:**

25 Brevemente, los fibroblastos humanos normales se siembran en placas de 24 pocillos a razón de  $3 \cdot 10^4$  células/pocillo en medio de base MEM con Glutamax 1, (Gibco cat nº 41090-028) + 10% SVF, (Gibco cat nº 10270-098) + Péni/Strepto (Gibco cat nº 15070-063) + Fungizone Ampb B (Gibco cat nº 15290081).

30 Las células se incuban en la confluencia durante 24 horas con la asociación ramnosa + floretina directamente en el medio de cultivo. Las células se aclaran a continuación con PBS+, después se exponen a los UVA en PBS+ por medio de un simulador solar ORION de marca Oriel provisto del filtro WG335 que libera el conjunto del espectro de los UVA y del visible. Las células son expuestas a los UVA con dosis de 4 J/cm<sup>2</sup>. Las células testigo se conservan en oscuridad. A continuación de la exposición a los UVA, las células se incuban de nuevo en presencia de la asociación de ramnosa + floretina durante 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. La MMP1 se dosifica a continuación en el medio de cultivo por Dosificación Elisa (kit Biotrak Amersham RPN 2610).

**Resultados**

**Evaluación de la protección de la asociación ramnosa/floreтина frente a la mortalidad celular inducida por los UVA:**

La asociación ramnosa y floretina protege los fibroblastos de la mortalidad celular inducida por los UVA y, por lo tanto, de los efectos nocivos del estrés oxidativo.

Evaluación de la prevención por la asociación ramnosa/floreтина de la liberación de MMP1 por los fibroblastos dérmicos, inducida por los UVA:

40 La asociación ramnosa y floretina previene la liberación de MMP1 por las células dérmicas, inducida por los UVA, limitando así la degradación de la matriz dérmica.

Crema ANTI-edad: emulsión aceite en agua	
Poliacrilildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Aceite de yoyoba	5%
Aceite de aguacate	2%
Triglicérido cáprico/caprílico	4%
Glicerina	1,70%
Glicerilestearato / PEG 100 estearato	0,70%

ES 2 568 889 T3

Dimiristil tartrato / alcohol cetearílico // C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Tocoferol	1%
Goma de xantano	0,20%
Ramnosa	5%
Conservantes	0,3%
Agua	qsp 100

Crema anti-edad: emulsión aceite en agua	
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Eldew SL 205 (Ajinomoto)	7%
Aceite de almendra de albaricoque	7%
Alcohol estearílico	0,30%
Gliceril estearato / PEG-100 estearato	0,70%
Dimiristil tartrato / alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Éster diisopropílico del ácido N,N'-Bis(bencil)etilendiamina-N,N'-diacético	0,5%
Goma de xantano	0,20%
Manosa	5%
Conservantes	0,50%
Agua	qsp 100

Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Aceite de pepita de uva	3%
Aceite de yoyoba	4%
Fracción líquida de manteca de karité	3%
Glicerina	1,70%
Alcohol estearílico	0,30%
Gliceril estearato / PEG-100 estearato	0,70%
Dimiristil tartrato / alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Pygnoenol® (*)	0,3%
Goma de xantano	0,20%
Manosa	2,5%
Conservantes	0,50%
Agua	qsp 100

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética de una composición que comprende en un medio fisiológicamente aceptable la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla y de al menos un agente antioxidante, para mejorar la luminosidad de la tez, para disminuir y/o prevenir las características de las arrugas y/o finas líneas, para mejorar y/o disminuir el microrelieve de la piel, para alisar la piel, para mejorar las propiedades mecánicas de la piel y/o para favorecer la reparación de la piel, en la cual el al menos un agente antioxidante es la floretina.
2. Utilización según la reivindicación 1, para mejorar la densidad de la piel y/o su firmeza.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, para tratar de manera preventiva o curativa las arrugas y/o finas líneas, la piel marchita, la falta de elasticidad y/o el tono de la piel, el adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel flácida y/o la piel adelgazada.
4. Utilización según una de las reivindicaciones 1-3, para aumentar la síntesis de los colágenos, preferentemente del pro-colágeno I.
5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el monosacárido es la manosa.
- 15 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual el monosacárido es la ramnosa.
7. Composición cosmética que, en un medio fisiológicamente aceptable, comprende la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, y de al menos un agente antioxidante que es la floretina.
- 20 8. Composición según la reivindicación 7, en la cual la cantidad de dicho(s) monosacárido(s) está comprendida entre 0,001% y 30% en peso en relación al peso total de la composición y, en particular, entre 0,1% y 10% en peso y, más particularmente, entre 0,5% y 6% en peso en relación al peso total de la composición.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, en la cual la cantidad de agente(s) antioxidante(s) está comprendida entre 0,01% y 20% en peso en relación al peso total de la composición y, en particular, entre 0,1 y 15% en peso en relación al peso total de la composición.
- 25 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la cual la cantidad de monosacárido está comprendida entre 1,6% y 30%, en particular entre 1,6% y 10% y, más particularmente, entre 1,6% y 6%, y la cantidad de agente antioxidante está comprendida entre 0,01% y 20%, en particular entre 0,1% y 15% en peso en relación al peso total de la composición.
11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la cual el monosacárido es la manosa.
- 30 12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en la cual el monosacárido es la ramnosa.
- 35 13. Dispositivo que comprende al menos la asociación de al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, y de al menos un agente antioxidante, estando adaptado el dispositivo a una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea, en el cual el al menos un agente antioxidante es la floretina.
14. Conjunto que comprende:
  - una composición A que contiene al menos un agente antioxidante, en la cual el al menos un agente antioxidante es la floretina, y
  - una composición B, acondicionada de manera separada de la composición A.
- 40 comprendiendo al menos un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y su mezcla.

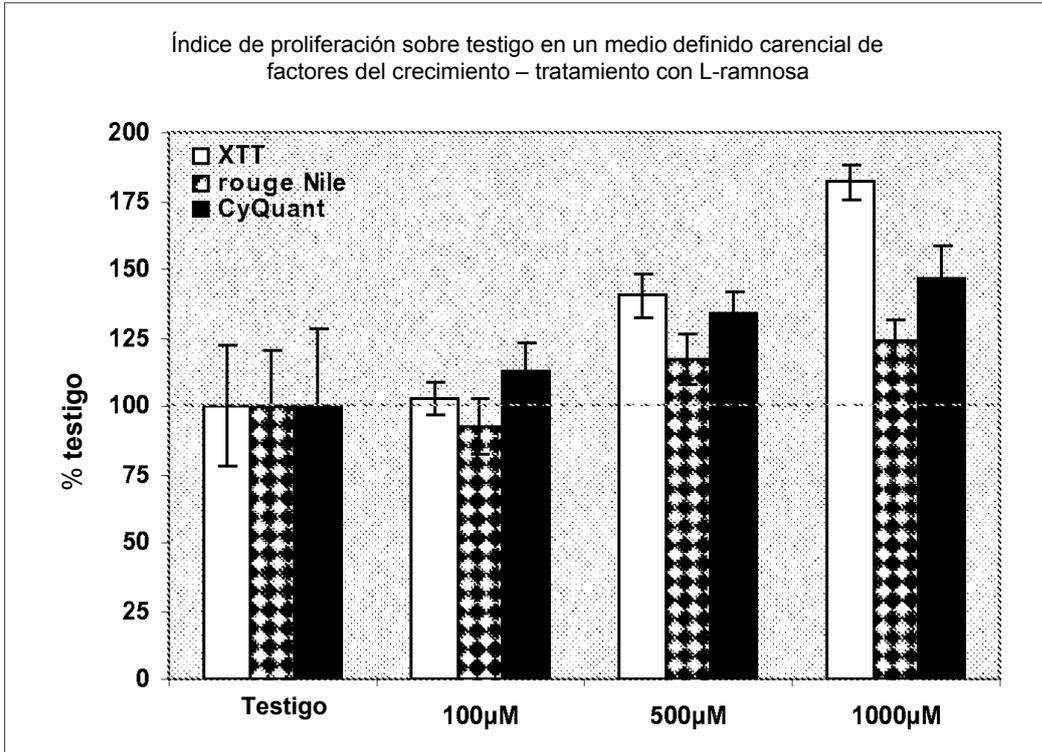


Figura 1

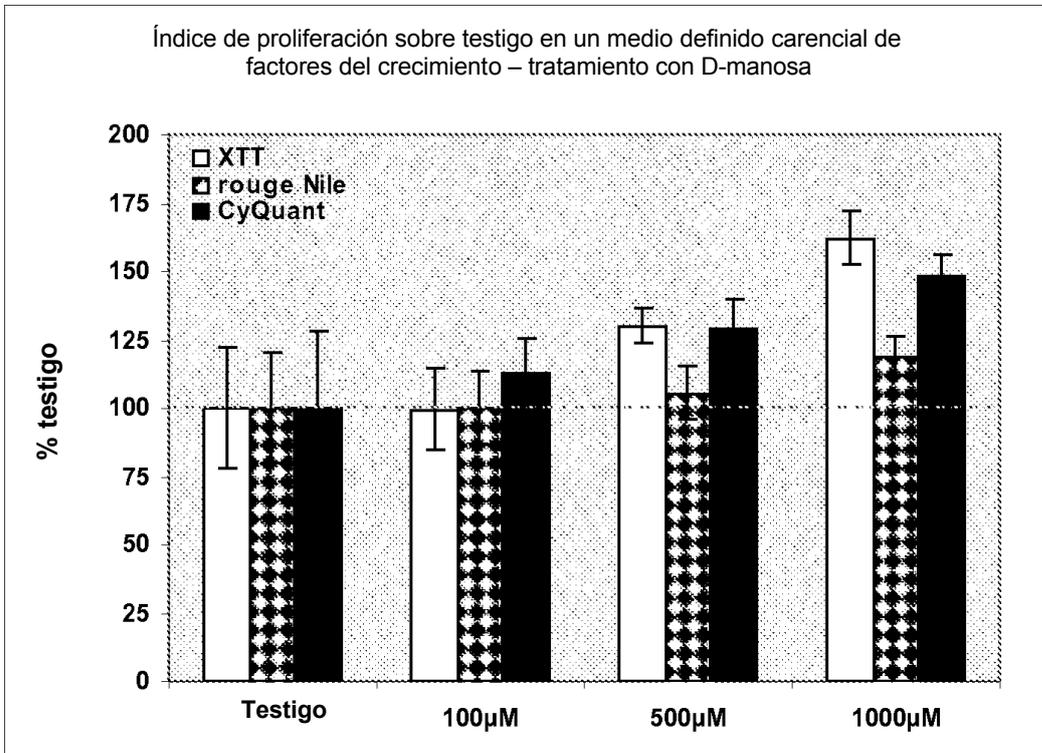


Figura 2

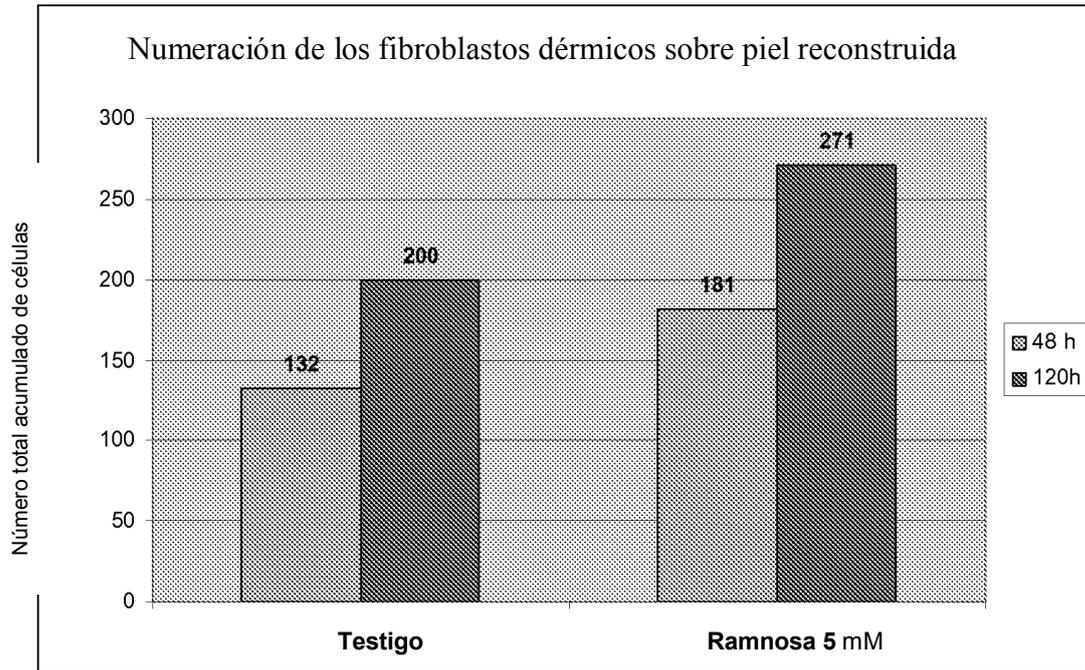


Figura 3

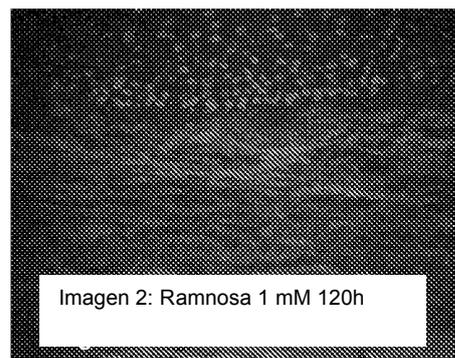
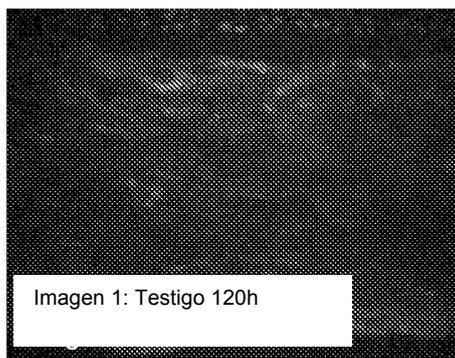


Figura 4