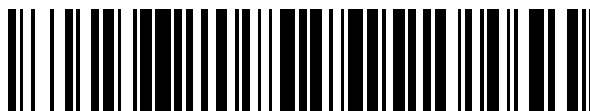


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 210**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2010** **E 10739214 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2396019**

54 Título: **Procedimiento y composiciones para tratar la piel**

30 Prioridad:

09.02.2009 US 367705

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

09.09.2016

73 Titular/es:

ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US

72 Inventor/es:

MAES, DANIEL H.;
PERNODET, NADINE A.;
SLUTSKY, LENNY;
COLLINS, DONALD F.;
GOLDGRABEN, KERRI;
PELLE, EDWARD y
MCCARTHY, JAMES TIMOTHY

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 582 210 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

Procedimiento y composiciones para tratar la piel

Campo técnico

La invención se encuentra en el campo de las composiciones para su aplicación a la piel para reparar, embellecer, acondicionar y mejorar la piel.

Antecedentes de la invención

Es bien conocido que la luz UV, la contaminación, el humo del tabaco y el estrés pueden ser muy perjudiciales para la piel. La piel de la cara está formada por queratinocitos. La exposición a dichos agresores ambientales provoca daños en el ADN celular. Por ejemplo, se estima que un único eritema solar da como resultado cientos de miles de modificaciones de bases mutágenas en el ADN, tales como los dímeros T-T (tiamina-tiamina); 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-DG); 06MeG (06-metil-guanina); y 6-4PP (fotoproductos 6-4) en las células afectadas. Afortunadamente, los queratinocitos sanos tienen un mecanismo interno natural para reparar estas lesiones. Sin embargo, la reparación de las lesiones en el ADN lleva tiempo. Por ejemplo, la reparación de los daños por dímeros TT y 6-4PP formados mediante la exposición a UVB puede tardar hasta 48 y 8 horas, respectivamente. La reparación de las lesiones por 8-oxo-dG y 06MeG debidas a la exposición a UVA o UVB, ozono o humo y contaminación puede tardar hasta 2 horas. Si las lesiones en el ADN no se reparan antes de la división celular, el resultado es la apoptosis, o muerte celular.

Los ritmos circadianos naturales del organismo están sincronizados de tal manera que durante la exposición a los agresores ambientales —normalmente durante las horas de luz solar— se activan determinados genes en las células para producir proteínas que protegen a las células frente a daños. Entonces, durante los periodos de descanso, normalmente durante la noche, disminuye la activación de genes con ritmos circadianos normales.

Recientemente, se han identificado genes asociados con ritmos circadianos corporales naturales e incluyen el gen CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) y el gen PER1 (*Period Homolog 1*), ambos de los cuales codifican proteínas que regulan los ritmos circadianos. Los genes CLOCK y PER1 también están presentes en los queratinocitos y promueven la síntesis de proteínas correspondientes que promueven la reparación y viabilidad celular. Sin embargo, con ritmos circadianos normales, los genes se activan más durante las horas de luz solar. A medida que se incrementan los niveles de proteínas correspondientes durante el día, resulta una retroinhibición y los genes se "apagan" a medida que se acerca la noche.

Los productos cosméticos para su aplicación a la piel antes del descanso nocturno son bien conocidos. Muchos de dichos productos contienen ingredientes que ayudan a promover el proceso de reparación celular. Por ejemplo, pueden incluir enzimas de reparación del ADN para mejorar la eficacia de la reparación del ADN celular natural, ingredientes humectantes para mantener la hidratación de los queratinocitos, ingredientes hidratantes para mejorar la función protectora de la piel, etcétera. Aunque estos ingredientes mejoran la capacidad de reparación de los queratinocitos durante los periodos de descanso nocturno, siempre existe la posibilidad de mejora.

Se ha descubierto que la activación de los genes CLOCK y PER1 presentes en los queratinocitos da como resultado la síntesis de proteínas que promueven la viabilidad celular, la longevidad celular, la inhibición de daños celulares debidos a agresores ambientales, y la reparación mejorada de los daños en el ADN. Las proteínas producidas mediante la activación de los genes CLOCK y PER1 se generan con más frecuencia durante el ciclo del ritmo circadiano normal, es decir, durante la luz solar, cuando más sometida está la piel a los agresores ambientales.

La presente invención describe un procedimiento de inhibición de los daños en los queratinocitos humanos debidos a agresores ambientales aplicando una composición que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos y al menos una enzima de reparación del ADN.

Además, la presente invención describe un procedimiento para reparar la piel que comprende aplicar a la piel una composición que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos solo o bien en combinación con al menos una enzima de reparación del ADN.

Además la invención describe una composición para el tratamiento de la piel que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos solo o bien en combinación con al menos una enzima de reparación del ADN.

Sumario de la invención

La invención está dirigida a una composición para el cuidado de la piel que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos seleccionado del grupo que consiste en:

(SEQ ID No. 2) Y – V – S – T – P – Y – N – NH₂

Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂

(SEQ ID No. 3) NH₂ – V – S – T – P – E – NH₂

NH₂-Val-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

S – T – P – NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ – L – H – S – T – P – P – NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 5) CH₃NH – R – H – S – T – P – E – NH₂

CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 6) CH₃NH – H – S – T – P – E – CH₃NH

CH₃-NH-His-Ser-Thr-Pro-Glu-CH₃-NH₂

y mezclas de los mismos; y,

- 5 al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en enzimas de reparación por escisión de bases (BER), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), ADN polimerasas, ADN helicasas, enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR) y mezclas de las mismas.

La invención también describe un procedimiento para inhibir los daños en los queratinocitos humanos debidos a agresores ambientales aplicando una composición que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos y al menos una enzima de reparación del ADN.

10 Descripción de los dibujos

Figura 1: demuestra la capacidad de Chronolux® de activar los genes CLOCK en los queratinocitos y así proteger a los queratinocitos frente al estrés inducido por UV.

Figura 2: demuestra que la viabilidad y supervivencia de los queratinocitos se mejoran cuando los queratinocitos se tratan con la composición de la invención y, entonces, se exponen a la luz UV.

- 15 Figura 3: demuestra la mejora en la supervivencia de los queratinocitos entre una composición que contiene la combinación de al menos un activador del gen CLOCK o PER1 y al menos una enzima de reparación del ADN al compararla con una composición que solo contiene enzimas de reparación del ADN.

Descripción detallada

I. Definiciones

- 20 Todos los porcentajes mencionados en el presente documento son porcentajes en peso a menos que se indique de otro modo.

- 25 "Activador del gen CLOCK" quiere decir un ingrediente que activa uno o más genes CLOCK presentes en los queratinocitos para producir proteínas que reparan los daños en el ADN, inhiben los daños celulares provocados por agresores ambientales o, de otro modo, mejoran la viabilidad, resistencia y/o longevidad de los queratinocitos. Se incluyen en el término "gen CLOCK" los diversos componentes del gen, tales como BMAL1, MOP3 y similares.

El término "enzima de reparación del ADN" quiere decir una enzima que se hace funcionar para reparar los daños mutágenos de bases en el ADN. Con frecuencia dichas enzimas se clasifican por el tipo de daños en el ADN que reparan, por ejemplo, enzimas BER (reparación por escisión de bases), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER); enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR); ADN helicasas; ADN polimerasas, etcétera. Por ejemplo, se pueden reparar mutaciones, tales como 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina mediante OGG1 (8-oxoguanina glucosilasa); dímeros T-T, que se pueden reparar mediante la fotoliasa de reparación por escisión de nucleótidos (NER); fotoproductos 6-4 (que se pueden reparar mediante NER); y 06-metilguanina (que se puede reparar mediante la 06-alquilguanina-transferasa (AGT)).

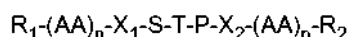
"Activador del gen PER1" quiere decir un ingrediente que activa uno o más genes PER1 encontrados en los queratinocitos para producir proteínas que reparan los daños en el ADN, inhiben los daños celulares provocados por agresores ambientales o, de otro modo, mejoran la viabilidad, resistencia y/o longevidad de los queratinocitos.

"Reparación" quiere decir, con respecto a la piel, que se mejoran generalmente la viabilidad, resistencia y longevidad de los queratinocitos. Entre otras cosas, esto se puede producir mediante la reparación del ADN dañado de los queratinocitos, hidratación celular, hidratación, inhibición de los daños en los queratinocitos debidos a la luz UV, humo u otros agresores ambientales.

II. CLOCK, PER1, activador

La composición de la invención contiene al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos. Los intervalos sugeridos son desde aproximadamente un 0,000001 a aproximadamente un 40 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,000005 a un 35 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,00001 a un 25 %. Los activadores de CLOCK o PER1 adecuados pueden estar presentes en forma de extractos botánicos, polipéptidos, péptidos, aminoácidos y similares.

Como se describe, un activador del gen CLOCK y/o PER1 comprende un péptido de fórmula (I):



Donde $(AA)_nX_1-S-T-P-X_2-(AA)_p$ es (SEQ ID No. 1) y:

X_1 representa una treonina, una serina o es igual a cero,

X_2 representa una isoleucina, leucina, prolina, valina, alanina, glicina o es igual a cero,

AA representa cualquier aminoácido o derivado del mismo, y n y p son números enteros entre 0 y 4,

R_1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o bien sustituido con un grupo protector que se puede elegir a partir de un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo tosilo o bien un grupo benciloxicarbonilo,

R_2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, sustituido con un grupo protector que se puede elegir a partir de una cadena de alquilo C_1 a C_{20} o bien un grupo NH_2 , NHY o NYY , representando Y una cadena de alquilo C_1 a C_4 ,

en la que la secuencia de fórmula general (I) comprende desde aproximadamente 3 a 13 residuos de aminoácidos, conteniendo posiblemente dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de aminoácidos X_1 y X_2 con otros aminoácidos químicamente equivalentes; en la que los aminoácidos son:

Alanina (A)

Arginina (R)

Asparagina (N)

Acido aspártico (D)

Cisteína (C)

Acido glutámico (E)

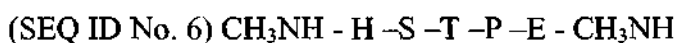
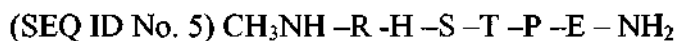
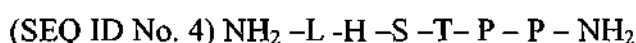
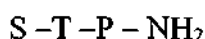
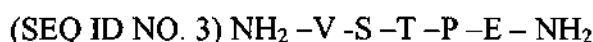
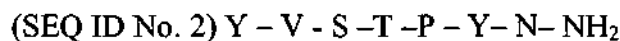
Glutamina (Q)

Glicina (G)

Histidina (H)

- Isoleucina (I)
- Leucina (L)
- Lisina (K)
- Metionina (M)
- 5 Fenilalanina (F)
- Prolina (P)
- Serina (S)
- Treonina (T)
- Triptófano (W)
- 10 Tirosina (Y)
- Valina (V)

Los activadores del gen CLOCK o PER1 preferentes son péptidos de la fórmula anterior como sigue:



Es más preferente el péptido S-T-P-NH₂, SEQ ID No. 4, o mezclas de los mismos.

Se divulga un péptido fabricado por ISP-Vinscience bajo la marca comercial Chronolux®, que tiene la denominación INCI de tripéptido-32.

15 III. Enzimas de reparación del ADN

La composición usada en el procedimiento de la invención también contiene al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en: enzimas de reparación por escisión de bases (BER), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), ADN polimerasas, ADN helicasas, enzimas de reparación de errores de

emparejamiento (MMR); y mezclas de las mismas. Los intervalos sugeridos son desde aproximadamente un 0,00001 a aproximadamente un 35 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,00005 a aproximadamente un 30 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,0001 a aproximadamente un 25 % de una o más enzimas de reparación del ADN.

- 5 Son adecuadas las enzimas de reparación del ADN como se describe en las patentes de EE. UU. n.ºs 5.077.211; 5.190.762; 5.272.079 y 5.296.231. Un ejemplo de dicha enzima de reparación del ADN se puede adquirir de AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Roxisomes®, y tiene la denominación INCI de extracto de *Arabidopsis Thaliana*. Puede estar presente sola o en mezcla con lecitina y agua. Se sabe que esta enzima de reparación del ADN es eficaz en la reparación de daños por mutaciones de bases de 8-oxo-diguanina.

- 10 Otro tipo de enzima de reparación del ADN que se puede usar es una que se sabe que es eficaz en la reparación de daños por mutaciones de bases de 06-metilguanina. Está en venta por AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Adasomes® y tiene la denominación INCI de fermento de *Lactobacillus*, que se puede añadir a la composición de la invención por sí mismo o en mezcla con lecitina y agua.

- 15 Otro tipo de enzima de reparación del ADN que se puede usar es una que se sabe que es eficaz en la reparación de los dímeros T-T. Las enzimas están presentes en mezclas de materiales biológicos o botánicos. Los ejemplos de dichos ingredientes están en venta por AGI/Dermatics bajo los nombres comerciales Ultrasomes® o Photosomes®. Ultrasomes® comprende una mezcla de lisado de *Micrococcus* (un producto final de la lisis controlada de diversas especies de micrococcus), lecitina y agua. Photosomes® comprende una mezcla de extracto de plancton (que es el extracto de biomasa marina que incluye uno o más de los siguientes organismos: plancton marino, microalgas verdes, diatomeas, algas marinas verdeazuladas y de fijación de nitrógeno), agua y lecitina.

- 20 Otro tipo de enzima de reparación del ADN puede ser un componente de diversos lisados bacterianos inactivados, tales como el lisado de bifidus o el lisado de fermento de bifidus, siendo este último un lisado de bifidobacterias que contiene los productos metabólicos y fracciones citoplásmicas cuando las bifidobacterias se cultivan, se inactivan y, entonces, se disgregan. Este material tiene la denominación INCI de lisado de fermento de bifidus.

- 25 Otras enzimas de reparación del ADN adecuadas incluyen la endonucleasa V, que se puede producir mediante el gen denV del bacteriófago T4. También son adecuadas la endonucleasa T4; O⁶-metilguanina-ADN-metiltransferasas; fotoliasas, tales como uracil- e hipoxantina-ADN-glucosilasas; endonucleasas apirimidínicas/apurínicas; ADN exonucleasas, glucosilasas para bases dañadas (por ejemplo, 3-metiladenina-ADN-glucosilasa); correndonucleasas solas o bien en complejos (por ejemplo, complejo de endonucleasa uvrA/uvrB/uvrC de *E. coli*); nucleasa APEX, que es una enzima de reparación del ADN multifuncional con frecuencia denominada "APE"; dihidrofolato reductasa; transferasa terminal; topoisomerasa; O⁶-bencilguanina; ADN glucosilasas.

- 30 Otros tipos de enzimas de reparación del ADN adecuadas se pueden categorizar por el tipo de reparación facilitada e incluyen BER (reparación por escisión de bases) o enzimas de factores asociados con BER como uracil-ADN-glucosilasa (UNG); uracil-ADN-glucosilasa monofuncional selectiva de cadena simple (SMUG1); 3,N(4)-etenocitosina-glucosilasa (MBD4); timina-ADN-glucosilasa (TDG); adenina-ADN-glucosilasa específica para A/G (MUTYH); 8-oxoguanina-ADN-glucosilasa (OGG1); endonucleasa III (NTHL1); 3-metiladenina-ADN-glicosidasa (MPG); ADN-glucosilasa/AP liasa (NEIL1 o 2); AP endonucleasa (APEX 1 y 2), ADN ligasa (LIG3), factor accesorio de ligasa (XRCC1); ADN 5'-cinasa/3'-fosfatasa (PNKP); ADP-ribosiltransferasa (PARP1 o 2).

- 35 Otra categoría de enzimas de reparación del ADN incluye a las que se cree que invierten directamente los daños, tal como O⁶-MeG-alquiltransferasa (MGMT); 1-meA-dioxigenasa (ALKBH2 o ALKBH3).

Sin embargo, otra categoría de enzimas que se hacen funcionar para reparar los entrecruzamientos de proteínas/ADN incluye Tyr-ADN fosfodiesterasa (TDP1).

- 40 También son adecuadas las enzimas de reparación del ADN MMR (reparación por escisión de errores de emparejamiento), tales como el homólogo de la proteína MutS (MSH2); proteína de reparación de errores de emparejamiento (MSH3); homólogo 4 de mutS (MSH4); homólogo 5 de MutS (MSH5); o proteína de unión por error de emparejamiento G/T (MSH6); proteína de reparación de errores de emparejamiento del ADN (PMS1, PMS2, MLH1, MLH3); proteína similar a segregación posmeiótica incrementada 2 (PMS2L3); o pseudogén 4 similar a segregación posmeiótica incrementada 2 (PMS2L4).

- 45 También son adecuadas las enzimas de reparación del ADN, son las conocidas como enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER) e incluyen aquellas tales como la proteína de xeroderma pigmentosa grupo de complementación C (XPC); homólogo de RAD23 (*S. cerevisiae*) (RAD23B); isoforma de caltractina (CETN2); proteína RFA 1, 2 de 3 (RPA1, 2, o 3); 3' a 5' ADN helicasa (ERCC3); 5' a 3' ADN helicasa (ERCC2); factor de transcripción básico (GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5); cinasa de activación CDK (CDK7, CCNH); proteína de interacción con ciclina G1 (MNAT1); proteína de reparación por escisión de ADN ERCC-51; reparación por escisión de complementación cruzada 1 (ERCC1); ADN ligasa 1 (LIG1); helicasa dependiente de ATP (ERCC6); y similares.

- 50 También pueden ser adecuadas las enzimas de reparación del ADN en la categoría que facilita la recombinación homóloga e incluyen, pero no están limitadas al homólogo RAD51 de la proteína de reparación del ADN (RAD51,

RAD51L1, RAD51B etc.); proteína de reparación del ADN XRCC2; proteína de reparación del ADN XRCC3; proteína de reparación del ADN RAD52; ATPasa (RAD50); 3' exonucleasa (MRE11A); etcétera.

Las enzimas de reparación del ADN que son ADN polimerasas también son adecuadas e incluyen la subunidad beta de la ADN polimerasa (POLB); ADN polimerasa gamma (POLG); subunidad delta de la ADN polimerasa (POLD1); subunidad A de la ADN polimerasa II (POLE); proteína auxiliar de la ADN polimerasa delta (PCNA); zeta ADN polimerasa (POLZ); homólogo MAD2 ((REV7); ADN polimerasa eta (POLH); ADN polimerasa kappa (POLK); y similares.

Diversos tipos de enzimas de reparación del ADN que, con frecuencia, se denominan "nucleasas de edición y procesamiento" incluyen 3'-nucleasa; 3'-exonucleasa; 5'-exonucleasa; endonucleasa; y similares.

Otros ejemplos de enzimas de reparación del ADN incluyen ADN helicasas, que incluyen tales como ADN helicasa dependiente de ATP, etcétera.

Las enzimas de reparación del ADN pueden estar presentes como componentes de extractos botánicos; lisados bacterianos, materiales biológicos y similares. Por ejemplo, los extractos botánicos pueden contener enzimas de reparación del ADN.

Las composiciones de la invención pueden contener una o más enzimas de reparación del ADN. Preferentemente, la composición contiene otros ingredientes que proporcionan un producto cosmética o farmacéuticamente aceptable.

IV. Otros ingredientes

La composición de la invención puede estar en forma de una emulsión, dispersión o solución acuosa, gel o composición anhidra. Si está en forma de una emulsión, puede ser una emulsión de agua en aceite o aceite en agua. Si está en forma de una emulsión, la composición puede contener desde aproximadamente un 1-99 %, preferentemente desde aproximadamente un 5-90 %, más preferentemente desde aproximadamente un 10-85 % de agua y desde aproximadamente un 1-99 %, preferentemente desde aproximadamente un 5-90 %, más preferentemente desde aproximadamente un 5-75 % de aceite. Si está en forma de una dispersión o suspensión acuosa, la composición puede contener generalmente desde aproximadamente un 1-99,9 %, preferentemente desde aproximadamente un 5-95 %, más preferentemente desde aproximadamente un 10-90 % de agua, siendo los ingredientes restantes los ingredientes activos u otros ingredientes de la fórmula.

A. Humectantes

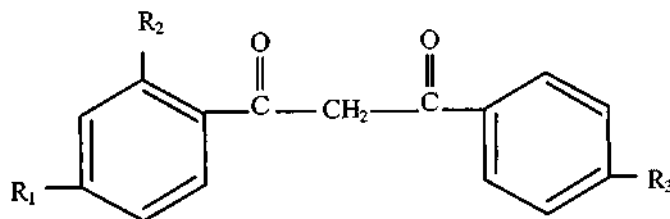
La composición puede contener uno o más humectantes. Si están presentes, pueden variar desde aproximadamente un 0,1 a un 75 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,5 a un 70 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,5 a un 40 %. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen glicoles, azúcares y similares. Los glicoles adecuados están en forma monomérica o polimérica e incluyen polietilén y polipropilenglicoles, tales como PEG 4-10, que son polietilenglicoles que tienen desde 4-10 unidades de repetición de óxido de etileno; así como alquilen C₁₋₆ glicoles, tales como propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales también son alcoholes polihídricos, también son humectantes adecuados. Los ejemplos de dichos azúcares incluyen glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, xilosa, etcétera. La urea también es adecuada. Preferentemente, los humectantes usados en la composición de la invención son alquilen C₁₋₆, preferentemente C₂₋₄, glicoles, más particularmente butilenglicol.

B. Protectores solares

También puede ser deseable incluir uno o más protectores solares en las composiciones de la invención. Dichos protectores solares incluyen protectores solares químicos frente a UVA o UVB o protectores solares físicos en forma particulada. La inclusión de protectores solares en las composiciones que contienen el ingrediente activo de blanqueamiento proporciona protección adicional a la piel durante las horas de luz solar y promueve la eficacia del ingrediente activo de blanqueamiento sobre la piel. Si están presentes, los protectores solares pueden variar desde aproximadamente un 0,1 a un 50 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,5 a un 40 %, más preferentemente desde aproximadamente un 1 a un 35 %.

1. Protectores solares químicos frente a UVA

Si se desea, la composición puede comprender uno o más protectores solares frente a UVA. El término "protector solar frente UVA" quiere decir un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitudes de onda de aproximadamente 320 a 400 nm. Los protectores solares frente a UVA preferentes son compuestos de dibenzoilmetano que tienen la fórmula general:

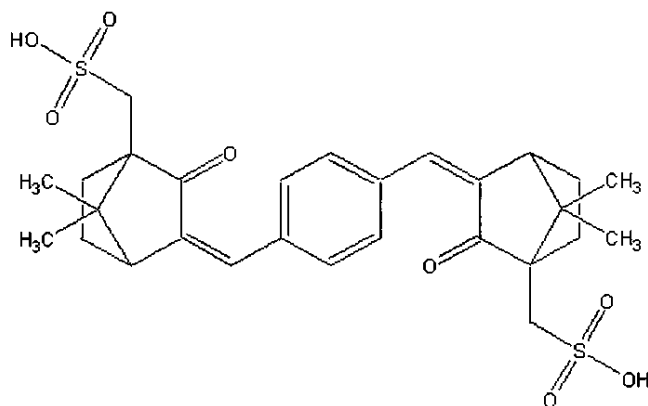


en la que R_1 es H, OR y NRR, en la que cada R es independientemente H, alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada; R_2 es H u OH; y R_3 es H, alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada.

5 Es preferente si R_1 es OR, si R es un alquilo C_{1-20} lineal o ramificado, preferentemente metilo; R_2 es H; y R_3 es un alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada, más preferentemente, butilo.

Los ejemplos de compuestos protectores solares frente a UVA adecuados de esta fórmula general incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropildibenzoilmetano, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropildibenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, etcétera. Es particularmente preferente 10 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, también denominado avobenzona. Avobenzona está comercialmente disponible de Givaudan-Rour bajo la marca comercial Parsol® 1789 y Merck & Co. bajo el nombre comercial Eusolex® 9020.

15 Otros tipos de protectores solares frente a UVA incluyen derivados del ácido dialcanforsulfónico, tales como ecamsul, un protector solar en venta bajo el nombre comercial Mexoryl®, que es ácido tereftalilidendialcanforsulfónico, que tiene la fórmula:

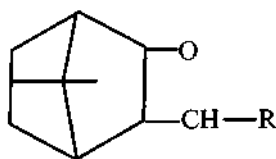


20 La composición puede contener desde aproximadamente un 0,001-20 %, preferentemente un 0,005-5 %, más preferentemente aproximadamente un 0,005-3 % en peso de la composición de protector solar frente a UVA. En el modo de realización preferente de la invención, el protector solar frente a UVA es avobenzona y está presente en no más de aproximadamente un 3 % en peso de la composición total.

2. Protectores solares químicos frente a UVB

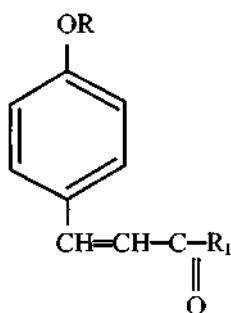
El término "protector solar frente a UVB" quiere decir un compuesto que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitudes de onda de desde aproximadamente 290 a 320 nm. Existe una variedad de protectores solares químicos 25 frente a UVB, incluyendo ésteres de ácido alfa-ciano-beta,beta-difenilacrílico como se expone en la patente de EE. UU. n.º 3.215.724, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Un ejemplo particular de un éster de ácido alfa-ciano-beta,beta-difenilacrílico es octocrileno, que es 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo. En determinados casos, la composición puede contener no más de aproximadamente un 10% en peso de la composición total de octocrileno. Las cantidades adecuadas varían desde aproximadamente un 0,001-10 % en peso. 30 Se puede adquirir octocrileno de BASF bajo el nombre comercial Uvinul® N-539.

Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno alcanfor como se expone la patente de EE. UU. n.º 3.781.417. Dichos derivados de bencilideno alcanfor tienen la fórmula general:



en la que R es p-tolilo o estirilo, preferentemente estirilo. Es particularmente preferente 4-metilbencilideno alcanfor, que es un compuesto protector solar frente a UVB soluble en lípidos en venta bajo el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

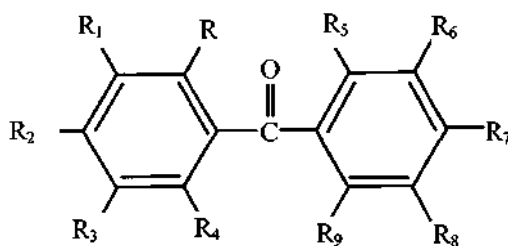
- 5 También son adecuados los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:



- 10 en la que R y R₁ son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada. Es preferente si R es metilo y R₁ es un alquilo C₁₋₁₀, preferentemente C₈, de cadena ramificada. El compuesto preferente es metoxycinamato de etilhexilo, también denominado Octoxinate o metoxycinamato de octilo. El compuesto se puede adquirir de Givaudan Corporation bajo el nombre comercial Parsol® MCX, o de BASF bajo el nombre comercial Uvinul® MC 80.

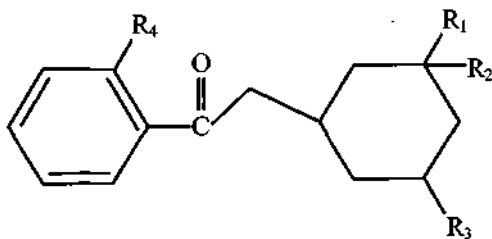
También son adecuados los derivados de mono-, di- y trietanolamina de dichos metoxycinamatos, incluyendo metoxycinamato de dietanolamina. También es aceptable cinoxato, el derivado de éter aromático del compuesto anterior. Si está presente, el cinoxato se debe encontrar en no más de aproximadamente un 3% en peso de la composición total.

- 15 También son adecuados como agentes de protección frente a UVB diversos derivados de benzofenona que tienen la fórmula general:



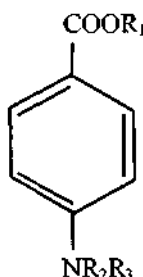
- 20 en la que R a R₉ son cada uno independientemente H, OH, NaO₃S, SO₃H, SO₃Na, Cl, R", OR", donde R" es alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Es particularmente preferente si el derivado de benzofenona es benzofenona 3 (también denominada oxibenzona), benzofenona 4 (también denominada sulisobenzona), benzofenona 5 (sulisobenzona sódica) y similares. La más preferente es benzofenona 3.

También son adecuados determinados derivados de salicilato de mentilo que tienen la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, OH, NH_2 o alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada. Es particularmente preferente si R_1 , R_2 y R_3 son metilo y R_4 es hidroxilo o NH_2 , teniendo el compuesto el nombre de salicilato de homomentilo (también conocido como homosalato) o antranilato de mentilo. El homosalato está disponible comercialmente de Merck bajo la marca comercial Eusolex® HMS y el antranilato de mentilo está disponible comercialmente de Haarmann & Reimer bajo la marca comercial Heliopan®. Si está presente, el homosalato se debe encontrar en no más de aproximadamente un 15 % en peso de la composición total.

Diversos derivados del ácido aminobenzoico son absorbentes de UVB adecuados, incluyendo los que tienen la fórmula general:



en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-20} de cadena lineal o ramificada que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Es particularmente preferente en la que R_1 es H o alquilo C_{1-8} lineal o ramificado, y R_2 y R_3 son H o alquilo C_{1-8} de cadena lineal o ramificada. Son particularmente preferentes PABA, etilhexil dimetil PABA (Padimato O), etildihidroxipropil PABA y similares. Si está presente, el padimato O se debe encontrar en no más de aproximadamente un 8 % en peso de la composición total.

Los derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Dichos compuestos tienen la fórmula general: en la que R es un alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo derivados del compuesto anterior formado a partir de mono-, di- o trietanolaminas. Son particularmente preferentes salicilato de octilo, TEA-salicilato, DEA-salicilato y sus mezclas.

Generalmente, la cantidad del protector solar químico frente a UVB presente puede variar desde aproximadamente un 0,001-45 %, preferentemente un 0,005-40 %, más preferentemente aproximadamente un 0,01-35 % en peso de la composición total.

Si se desea, las composiciones de la invención se pueden formular para que tengan un determinado valor de FPS (factor de protección solar) que varíe desde aproximadamente 1-50, preferentemente desde aproximadamente 2-45, más preferentemente aproximadamente 5-30. El cálculo de los valores de FPS se conoce bien en la técnica.

C. Tensioactivos

Puede ser deseable que la composición contenga uno más tensioactivos, especialmente si está en forma de emulsión. Sin embargo, se pueden usar dichos tensioactivos si las composiciones son soluciones, suspensiones, o también anhidras, y ayudan a dispersar los ingredientes que tienen polaridad, por ejemplo, pigmentos. Dichos tensioactivos pueden estar basados en silicona o sustancias orgánicas. Los tensioactivos también contribuyen a formar emulsiones estables de agua en aceite o bien de aceite en agua. Si están presentes, los tensioactivos pueden variar desde aproximadamente un 0,001 a un 30 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,005 a un 25 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,01 a un 20 % en peso de la composición total.

1. Tensioactivos orgánicos no iónicos

La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen éteres o alcoholes alcoxilados, formados mediante la reacción de un alcohol con un óxido de alquileo, normalmente óxido de etileno o de propileno. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes (C_{1-6}) mono-, di-

o polihídricos de cadena corta; alcoholes (C12-40) de ácidos grasos saturados o insaturados, alifáticos o aromáticos, de colesterol; etcétera.

En un modo de realización, el alcohol es colesterol, o un alcohol de ácido graso saturado o insaturado, alifático o aromático, que puede tener desde 6 a 40, preferentemente desde aproximadamente 10 a 30, más preferentemente desde aproximadamente 12 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen alcohol oleílico, alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico y similares. Los ejemplos de dichos ingredientes incluyen Oleth 2-100; Steareth 2-100; Beheneth 5-30; Cetareth 2-100; Ceteth 2-100; Choleth 2-100 en los que el intervalo numérico quiere decir el número de unidades de repetición de óxido de etileno, por ejemplo, Ceteth 2-100 quiere decir Ceteth donde el número de unidades de repetición de óxido de etileno varía desde 2 a 100. También son adecuados los derivados de alcoholes alcoxilados, tales como ésteres de ácido fosfórico de los mismos.

Algunos tensioactivos orgánicos no iónicos preferentes incluyen Oleth-3, Oleth-5, fosfato de Oleth-3, Choleth-24; Ceteth-24; etcétera.

También son adecuados los alcoholes alcoxilados formados con alcoholes mono-, di- o polihídricos de cadena corta, por ejemplo, los que tienen desde aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen glucosa, glicerina o derivados alquilados de las mismas. Los ejemplos incluyen glycereth 2-100; gluceth 2-100; metil gluceth 2-100, etcétera. Son más preferentes metil gluceth-20; glicereth-26 y similares.

Otros tipos de alcoholes alcoxilados son tensioactivos adecuados, incluyendo polímeros de óxido de etileno que tienen números variables de grupos de repetición de OE, generalmente denominados PEG 12 a 200. Es más preferente PEG-75, que se puede adquirir de Dow Chemical bajo el nombre comercial Carbowax PEG-3350.

Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen derivados de sorbitano alcoxilado y sorbitano alcoxilado. Por ejemplo, la alcoxilación, en particular, la etoxilación de sorbitano, proporciona derivados de sorbitano polialcoxilado. La esterificación de sorbitano polialcoxilado proporciona ésteres de sorbitano, tales como los polisorbatos. Por ejemplo, el sorbitano polialcoxilado se puede esterificar con ácidos grasos C6-30, preferentemente C12-22. Los ejemplos de dichos ingredientes incluyen los polisorbatos 20-85, oleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, palmitato de sorbitano, sesquioestearato de sorbitano, estearato de sorbitano, etcétera.

2. Tensioactivos de silicona o silano

También son adecuados diversos tipos de tensioactivos basados en silicona o silano. Los ejemplos incluyen organosiloxanos sustituidos con grupos óxido de etileno u óxido de propileno, tales como PEG dimeticonas que son dimeticonas sustituidas con polietilenglicoles, incluyendo los que tienen las denominaciones INCI de PEG-1 dimeticona; PEG-4 dimeticona; PEG-8 dimeticona; PEG-12 dimeticona; PEG-20 dimeticona; etcétera.

También son adecuados los silanos sustituidos con grupos etoxi o grupos propoxi o ambos, tales como diversos tipos de PEG metil éter silanos, tales como bis-PEG-18 metil éter dimetilsilano; etcétera.

Otros ejemplos de tensioactivos basados en silicona incluyen los que tienen los nombres genéricos dimeticona copoliol; cetil dimeticona copoliol; etcétera.

D. Extractos botánicos

Puede ser deseable incorporar uno más extractos botánicos adicionales en la composición. Si están presentes, los intervalos sugeridos son desde aproximadamente un 0,0001 a un 20 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,0005 a un 15 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,001 a un 10 %. Los extractos botánicos adecuados incluyen extractos de plantas (hierbas, raíces, flores, frutos, semillas), tales como flores, frutos, verduras, etcétera, incluyendo extracto de fermento de levadura, extracto de *Padina Pavonica*, extracto de fermento de *Therms Thermophilis*, aceite de semilla de *Carmelina Sativa*, extracto de *Boswellia Serrata*, extracto de oliva, extracto de *Acacia Dealbata*, *Acer Saccharinum* (arce azucarero), *Acidopholus*, *Acorus*, *Aesculus*, *Agaricus*, *Agave*, *Agrimonia*, algas, áloe, cítricos, *Brassica*, canela, naranja, manzana, arándano americano, arándano rojo, melocotón, pera, limón, lima, guisantes, algas marinas, cafeína, té verde, manzanilla, corteza de sauce, mora, amapola, y los expuestos en las páginas 1646 a 1660 del CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, octava edición, volumen 2. Los ejemplos específicos adicionales incluyen, pero no están limitados a *Glycyrrhiza Glabra*, *Salix Nigra*, *Macrocystis Pyrifer*, *Pyrus Malus*, *Saxifraga Sarraentosa*, *Vitis Vinifera*, *Morus Nigra*, *Scutellaria Baicalensis*, *Anthemis Nobilis*, *Salvia Sclarea*, *Rosmarinus Officinalis*, *Citrus Medica Limonum*, *Panax Ginseng*, *Siegesbeckia Orientalis*, *Fructus Mume*, *Ascophyllum Nodosum*, *Glycine Soja* extract, *Beta Vulgaris*, *Haberlea Rhodopensis*, *Polygonum Cuspidatum*, *Citrus Aurantium Dulcis*, *Vitis Vinifera*, *Selaginella Tamariscina*, *Humulus Lupulus*, *Citrus Reticulata Peel*, *Punica Granatum*, *Asparagopsis*, *Curcuma Longa*, *Menyanthes Trifoliata*, *Helianthus Annuus*, *Hordeum Vulgare*, *Cucumis Sativus*, *Evernia Prunastri*, *Evernia Furfuracea*, *Kola Acuminata* y mezclas de los mismos.

E. Materiales biológicos

También son adecuados diversos tipos de materiales biológicos, tales como los derivados de células, materiales fermentados, etcétera. Si están presentes, dichos materiales pueden variar desde aproximadamente un 0,001 a un

30 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,005 a un 25 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,01 a un 20 %. Los ejemplos incluyen fragmentos de ADN o ARN celular o microorganismos probióticos. Son particularmente preferentes los fragmentos de ARN.

F. Agente de estructuración en fase acuosa

- 5 En el caso en el que las composiciones estén en forma de soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, además de agua, la fase acuosa puede contener uno o más agentes de estructuración en fase acuosa, es decir, un agente que incrementa la viscosidad o espesa la fase acuosa de la composición. Esto es particularmente deseable cuando la composición está en forma de suero o gel. Los intervalos adecuados de agente de estructuración en fase acuosa, si está presente, son desde aproximadamente un 0,01 a un 30 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,1 a un 20 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,5 a un 15 % en peso de la composición total. Los ejemplos de dichos agentes incluyen diversos agentes espesantes basados en acrilato, gomas naturales o sintéticas, polisacáridos y similares, incluyendo pero no limitados a los expuestos a continuación.

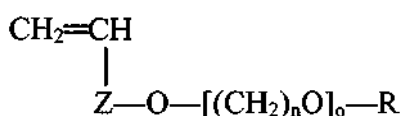
1. Polisacáridos

- 15 Los polisacáridos pueden ser agentes espesantes en fase acuosa adecuados. Los ejemplos de dichos polisacáridos incluyen materiales derivados de manera natural, tales como agar, agarosa, polisacáridos de alicálgines, alga, ácido alginico, goma arábiga, amilopectina, quitina, dextrano, goma cassia, goma de celulosa, gelatina, goma gellan, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, pectina, goma de esclerocio, goma xantana, pectina, trehalosa, gelatina, etcétera.

2. Polímeros de acrilato

- 20 También son adecuados diferentes tipos de espesantes poliméricos sintéticos. Un tipo incluye espesantes poliméricos acrílicos que comprenden monómeros A y B en los que A está seleccionado del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico, y mezclas de los mismos; y B está seleccionado del grupo que consiste en un acrilato de alquilo C_{1-22} , un metacrilato de alquilo C_{1-22} y mezclas de los mismos son adecuadas. En un modo de realización, el monómero A comprende uno o más de ácido acrílico o ácido metacrílico, y el monómero B está seleccionado del grupo que consiste en un acrilato de alquilo C_{1-10} , lo más preferentemente alquilo C_{1-4} , un metacrilato de alquilo C_{1-10} , lo más preferentemente alquilo C_{1-4} , y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el monómero B es uno o más de acrilato o metacrilato de metilo o etilo. El copolímero acrílico se puede suministrar en una solución acuosa que tiene un contenido en sólidos que varía desde aproximadamente un 10-60 %, preferentemente un 20-50 %, más preferentemente un 25-45 % en peso del polímero, con el agua restante. La composición del copolímero acrílico puede contener desde aproximadamente 0,1 -99 partes del monómero A, y aproximadamente 0,1-99 partes del monómero B. Las soluciones de polímero acrílico incluyen aquellas en venta por Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Capigel.

También son adecuados los espesantes poliméricos acrílicos que son el copolímero de los monómeros A, B y C, en el que A y B son como se define anteriormente, y C tiene la fórmula general:



- 35 en la que Z es $-(\text{CH}_2)_m$, en la que m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200 y R es un alquilo C_{10-30} de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos del agente espesante secundario anterior son copolímeros donde A y B son como se define anteriormente, y C es CO, y en la que n, o y R son como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos agentes espesantes secundarios incluyen copolímero de acrilatos/steareth-20 metacrilato, que está en venta por Rohm & Haas bajo el nombre comercial Acrysol ICS-1.
- 40 También son adecuados los polímeros anfífilos aniónicos basados en acrilato que contienen al menos una unidad hidrófila y al menos una unidad de éter alílico que contiene una cadena de ácido graso. Son preferentes aquellos donde la unidad hidrófila contiene un monómero aniónico etilénicamente insaturado, más específicamente un ácido vinilcarboxílico, tal como ácido acrílico, ácido metacrílico o mezclas de los mismos, y donde la unidad de éter alílico que contiene una cadena de ácido graso se corresponde con el monómero de fórmula:



- 45 en la que R' designa H o CH_3 , B designa el radical etilenoxi, n es cero o un número entero que varía desde 1 a 100, R designa un radical hidrocarburo seleccionado de radicales alquilo, arilalquilo, arilo, alquilarilo y cicloalquilo que contienen desde 8 a 30 átomos de carbono, preferentemente desde 10 a 24, e incluso más particularmente desde 12 a 18 átomos de carbono. Más preferente en este caso es si R' designa H, n es igual a 10 y R designa un radical estearilo (C18). Se describen y preparan polímeros anfífilos aniónicos de este tipo en la patente de EE. UU. n.º 4.677.152 y

4.702.844, ambas de las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Entre estos polímeros anfífilos aniónicos, los polímeros formados de un 20 a un 60 % en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, de un 5 a un 60 % en peso de metacrilatos de alquilo inferiores, de un 2 a un 50 % en peso de éter alílico que contiene una cadena de ácido graso como se menciona anteriormente y de un 0 a un 1 % en peso de un agente de reticulación que es un monómero insaturado polietilénico copolimerizable bien conocido, por ejemplo, ftalato de dialilo, (met)acrilato de alilo, divinilbenceno, dimetacrilato de (poli)etilenglicol y metilbisacrilamida. Un ejemplo comercial de dichos polímeros son terpolímeros reticulados de ácido metacrílico, de acrilato de etilo, de éter de polietilenglicol (que tiene 10 unidades de OE) de alcohol estearílico o steareth-10, en particular, aquellos en venta por la empresa Allied Colloids bajo los nombres *SALCARE SC80* y *SALCARE SC90*, que son emulsiones acuosas que contienen un 30 % de un terpolímero reticulado de ácido metacrílico, de acrilato de etilo y éter alílico de steareth-10 (40/50/10).

También son adecuados los copolímeros de acrilato, tales como poliácrlato-3, que es un copolímero de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isopropilisocianato de metilestireno y monómeros de PEG-40 behenato; poliácrlato-10 que es un copolímero de acrilato dimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, monómeros de acrilamida y vinilpirrolidona; o poliácrlato-11, que es un copolímero de acrilato dimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo y monómeros de acrilamida.

También son adecuados los polímeros reticulados basados en acrilato, donde uno o más de los grupos acrílicos pueden tener grupos alquilo de cadena larga (tales como 6-40, 10-30 y similares) sustituidos, por ejemplo, el polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ que es un copolímero de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus ésteres simples reticulado con éter alílico de sacarosa o éter alílico de pentaeritritol. Dichos polímeros están habitualmente en venta bajo los nombres comerciales Carbopol o Pemulen y tienen la denominación CTFA de carbómero.

También son adecuados los espesantes poliméricos basados en acrilato en venta por Clariant bajo la marca comercial Aristoflex, tales como Aristoflex AVC, que es un copolímero de acrilato dimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL que es el mismo polímero encontrado en AVC dispersado en mezcla que contiene triglicéridos caprílico/cápricos, trilaureth-4, poligliceril-2-sesquiseostearato; o Aristoflex HMB que es polímero reticulado de acrilato dimetiltaurato de amonio/metacrilato de beheneth-25 y similares.

3. Poliglicerinas o PEG de alto peso molecular

También son adecuados como los agentes espesantes en fase acuosa diversos derivados de polietilenglicoles (PEG) donde el grado de polimerización varía desde 1.000 a 200.000. Dichos ingredientes se indican con la designación "PEG", seguida del grado de polimerización en miles, tal como PEG-45M, lo que quiere decir PEG que tiene 45.000 unidades de repetición de óxido de etileno. Los ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M y similares.

También son adecuadas las poliglicerinas que son restos de repetición de glicerina, donde el número de restos de repetición varía desde 15 a 200, preferentemente desde aproximadamente 20-100. Los ejemplos de poliglicerinas adecuados incluyen las que tienen las denominaciones CFTA de poliglicerina-20, poliglicerina-40 y similares.

G. Aceites

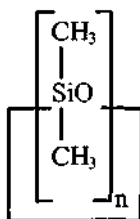
En el supuesto de que las composiciones de la invención estén en forma de emulsión, la composición comprende una fase de aceite. Los ingredientes oleosos son deseables por las propiedades protectoras y de hidratación de la piel. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, aceites sintéticos, incluyendo pero no limitados a los expuestos en el presente documento. Los aceites pueden ser volátiles o no volátiles, y están preferentemente en forma de un líquido colable a temperatura ambiente. El término "volátil" quiere decir que el aceite tiene una presión de vapor medible, o una presión de vapor de al menos aproximadamente 2 mm de mercurio a 20 °C. El término "no volátil" quiere decir que el aceite tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 2 mm de mercurio a 20 °C.

1. Aceites volátiles

Los aceites volátiles adecuados tienen generalmente una viscosidad que varía desde aproximadamente 0,5 a 5 centistokes a 25 °C y se incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos o mezclas de los mismos.

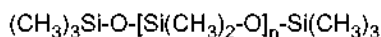
(a). Siliconas volátiles

Las siliconas cíclicas son un tipo de silicona volátil que se puede usar en la composición. Dichas siliconas tienen la fórmula general:



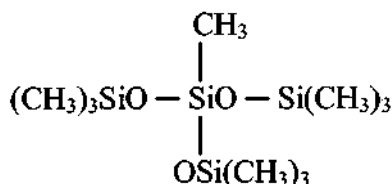
Donde $n=3-6$, preferentemente 4, 5 o 6.

También son adecuadas las siliconas volátiles lineales, por ejemplo, las que tienen la fórmula general:



Donde $n=0, 1, 2, 3, 4$, o 5, preferentemente 0, 1, 2, 3 o 4.

- 5 Las siliconas volátiles cíclicas y lineales están disponibles de diversas fuentes comerciales incluyendo Dow Corning Corporation y General Electric. Las siliconas volátiles lineales de Dow Corning están en venta bajo los nombres comerciales Dow Corning, fluidos 244, 245, 344 y 200. Estos fluidos incluyen hexametildisiloxano (viscosidad de 0,65 centistokes (abreviado cst)), octametiltrisiloxano (1,0 cst), decametiltetrasiloxano (1,5 cst), dodecametilpentasiloxano (2 cst) y mezclas de los mismos, siendo todas las mediciones de viscosidad a 25 °C.
- 10 Las siliconas volátiles ramificadas adecuadas incluyen alquiltrimeticonas, tales como metiltrimeticona, una silicona volátil ramificada que tiene la fórmula general:



La trimetrimeticona se puede adquirir de Shin-Etsu Silicones bajo el nombre comercial TMF-1.5, que tiene una viscosidad de 1,5 centistokes a 25 °C.

15 (b). Hidrocarburos parafínicos volátiles

También son adecuados como los aceites volátiles diversos hidrocarburos parafínicos de cadena lineal o ramificada que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono, más preferentemente 8 a 16 átomos de carbono. Los hidrocarburos adecuados incluyen pentano, hexano, heptano, decano, dodecano, tetradecano, tridecano e isoparafinas C_{8-20} como se divulga en la patente de EE. UU. n.ºs 3.439.088 y 3.818.105.

- 20 Los hidrocarburos parafínicos volátiles preferentes tienen un peso molecular de 70-225, preferentemente 160 a 190 y un intervalo de puntos de ebullición de 30 a 320, preferentemente 60 a 260 °C, y una viscosidad de menos de aproximadamente 10 cst a 25 °C. Dichos hidrocarburos parafínicos están disponibles de EXXON bajo la marca comercial ISOPARS, y de Permethyl Corporation. Las isoparafinas C_{12} adecuadas están fabricadas por Permethyl Corporation bajo el nombre comercial Permethyl 99A. Diversas isoparafinas C_{16} disponibles comercialmente, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl R), también son adecuadas.

2. Aceites no volátiles

Una variedad de aceites no volátiles son también adecuados para su uso en las composiciones de la invención. Los aceites no volátiles tienen generalmente una viscosidad mayor de aproximadamente 5 a 10 centistokes a 25 °C, y pueden variar en viscosidad hasta aproximadamente 1.000.000 centipoises a 25 °C. Los ejemplos de aceites no volátiles incluyen, pero no se limitan a:

(a). Ésteres

Los ésteres adecuados son mono-, di- y triésteres. La composición puede comprender uno o más ésteres seleccionados del grupo, o mezclas de los mismos.

(i) Monoésteres

Los monoésteres se definen como los ésteres formados por la reacción de un ácido monocarboxílico que tiene la fórmula R-COOH, en la que R es un alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 45 átomos de carbono, o fenilo; y un alcohol que tiene la fórmula R-OH en la que R es un alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene 2-30 átomos de carbono, o fenilo. Tanto el alcohol como el ácido pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Uno o bien ambos del ácido o alcohol puede ser un alcohol o ácido "graso", y pueden tener desde aproximadamente 6 a 30 átomos de carbono, más preferentemente 12, 14, 16, 18 o 22 átomos de carbono en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Los ejemplos de aceites de monoéster que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen laurato de hexilo, isoestearato de butilo, isoestearato de hexadecilo, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isononanoato de isoestearilo, lactato de estearilo, octanoato de estearilo, estearato de estearilo, isononanoato de isononilo, etcétera.

(ii). Diésteres

Los diésteres adecuados son el producto de reacción de un ácido dicarboxílico y un alcohol alifático o aromático o un alcohol alifático o aromático que tiene al menos dos grupos hidroxilo sustituidos y un ácido monocarboxílico. El ácido dicarboxílico puede contener desde 2 a 30 átomos de carbono y puede estar en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. El ácido dicarboxílico puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El alcohol alifático o aromático también puede contener de 2 a 30 átomos de carbono, y puede estar en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Preferentemente, uno o más del ácido o alcohol es un alcohol o ácido graso, es decir, contiene de 12-22 átomos de carbono. El ácido dicarboxílico también puede ser un alfa hidroxiaácido. El éster puede estar en forma de dímero o trímero. Los ejemplos de aceites de diéster que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen malato de diisoestearilo, dioctanoato de neopentilglicol, sebacato de dibutilo, dímero de dilinoleato de dicetearilo, adipato de dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, dímero de dilinoleato de diisoestearilo, fumarato de diisoestearilo, malato de diisoestearilo, malato de dioctilo, etcétera.

(iii). Triésteres

Los triésteres adecuados comprenden el producto de reacción de un ácido tricarboxílico y un alcohol alifático o aromático o, de forma alternativa, el producto de reacción de un alcohol alifático o aromático que tiene tres o más grupos hidroxilo sustituidos con un ácido monocarboxílico. Al igual que con los mono- y diésteres mencionados anteriormente, el ácido y alcohol contienen de 2 a 30 átomos de carbono, y pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, y pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Preferentemente, uno o más del ácido o alcohol es un alcohol o ácido graso que contiene de 12 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos de triésteres incluyen ésteres de los ácidos araquidónico, cítrico o behénico, como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisoestearilo, citrato de trialquilo C₁₂₋₁₃, tricaprilina, citrato tricaprílico, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato de tridecilo, isononanoato de tridecilo etcétera.

Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen adicionalmente en el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, undécima edición, 2006, bajo la clasificación de "ésteres".

(b). Aceites hidrocarbonados

Puede ser deseable incorporar uno o más aceites hidrocarbonados no volátiles en la composición. Dichos aceites hidrocarbonados no volátiles adecuados incluyen olefinas e hidrocarburos parafínicos, preferentemente los que tienen más de aproximadamente 20 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos aceites hidrocarbonados incluyen olefinas C₂₄₋₂₈, olefinas C₃₀₋₄₅, olefinas C₂₀₋₄₀, isoparafinas, poliisobuteno hidrogenado, poliisobuteno, polideceno, polideceno hidrogenado, aceite mineral, pentahidroescualeno, escualeno, escualano y mezclas de los mismos. En un modo de realización preferente, dichos hidrocarburos tienen un peso molecular que varía desde aproximadamente 300 a 1000 Daltons.

(c). Ésteres de glicerol de ácidos grasos

Los ésteres de glicerol sintéticos o naturales de ácidos grasos, o triglicéridos, también son adecuados para su uso en las composiciones. Se pueden usar tanto fuentes vegetales como animales. Los ejemplos de dichos aceites incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, triglicéridos C₁₀₋₁₈, caprílico/cáprico/triglicéridos, aceite de almendra dulce, aceite de hueso de albaricoque, aceite de sésamo, aceite de camelina sativa, aceite de semilla de tamanu, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de linaza, aceite de tinta, aceite de oliva, aceite de palma, manteca de illipé, aceite de colza, aceite de soja, aceite de orujo de oliva, aceite de semilla de girasol, aceite de nuez y similares.

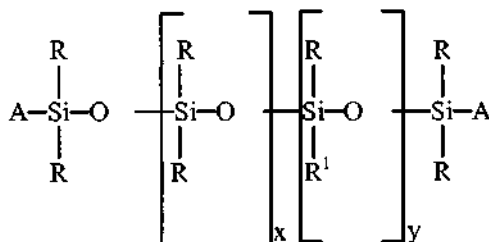
También son adecuados los ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos, tales como los mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, que son grasas o aceites naturales que se han modificado, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de polioles, tales como glicerina. En un ejemplo, se hace reaccionar un ácido graso carboxílico (C₁₂₋₂₂) con uno o más grupos de repetición de glicerol, estearato de glicerilo, diisosteato de diglicerilo, poligliceril-3 isoestearato, poligliceril-4 isoestearato, poligliceril-6 ricinoleato, dioleato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, tetraisoestearato de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, diestearato de diglicerilo, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de

glicerilo, aceites de ricino PEG, oleatos de glicerilo PEG, estearatos de glicerilo PEG, tallowatos de glicerilo PEG etcétera.

(d). Siliconas no volátiles

- 5 También son adecuados los aceites de siliconas no volátiles, tanto solubles en agua como insolubles en agua, para su uso en la composición. Dichas siliconas tienen preferentemente una viscosidad que varía desde aproximadamente más de 5 a 800.000 cst, preferentemente 20 a 200.000 cst a 25 °C. Las siliconas insolubles en agua adecuadas incluyen siliconas aminofuncionales, tales como amodimeticona.

Por ejemplo, dichas siliconas no volátiles pueden tener la siguiente fórmula general:



- 10 en la que R y R' son cada uno independientemente alquilo C₁₋₃₀ de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, fenilo o arilo, trialquilsiloxi, y x e y son cada uno independientemente 1-1.000.000; con la condición de que haya al menos uno de x o bien de y, y A es una unidad terminal de alquilsiloxi. Es preferente si A es una unidad terminal de metilsiloxi; en particular, trimetilsiloxi, y R y R' son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₃₀ de cadena lineal o ramificada, fenilo, o trimetilsiloxi, más preferentemente un alquilo C₁₋₂₂, fenilo o trimetilsiloxi, lo más preferentemente metilo, fenilo o trimetilsiloxi, y la silicona resultante es dimeticona, fenil dimeticona, difenil dimeticona, fenil trimeticona o trimetilsiloxifenil dimeticona. Otros ejemplos incluyen alquil dimeticonas, tales como cetil dimeticona y similares, en las que al menos un R es un alquil graso (C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, C₂₀, o C₂₂) y el otro R es metilo, y A es una unidad terminal de trimetilsiloxi, siempre que dicha alquil dimeticona sea un líquido colable a temperatura ambiente. La fenil trimeticona se puede adquirir de Dow Corning Corporation bajo el nombre comercial de fluido 556. La trimetilsiloxifenil dimeticona se puede adquirir de Wacker-Chemie bajo el nombre comercial PDM-1000. La cetil dimeticona, también denominada cera de silicona líquida, se puede adquirir de Dow Corning como fluido 2502 o de DeGussa Care & Surface Specialties bajo los nombres comerciales Abil Wax 9801 o 9814.

H. Vitaminas y antioxidantes

- 25 Puede ser deseable incorporar una o más vitaminas o antioxidantes en las composiciones. Si están presentes, los intervalos sugeridos son desde aproximadamente un 0,001 a un 20 %, preferentemente desde aproximadamente un 0,005 a un 15 %, más preferentemente desde aproximadamente un 0,01 a un 10 %. Preferentemente, dichas vitaminas, derivados de vitaminas y/o antioxidantes se hacen funcionar para eliminar los radicales libres en forma de oxígeno singlete. Dichas vitaminas pueden incluir tocoferol o sus derivados, tales como acetato de tocoferol, ferulato de tocoferol; ácido ascórbico o sus derivados, tales como palmitato de ascorbilo, fosfato de magnesio ascorbilo; vitamina A o sus derivados, tales como palmitato de retinilo; o las vitaminas D, K, B, o derivados de las mismas.

I. Composiciones

- 1) La invención está dirigida a las composiciones siguientes: una composición para el cuidado de la piel que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos seleccionado del grupo que consiste en:

(SEQ ID No. 2) Y - V - S -T -P - Y- N- NH₂

Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂

(SEQ ID No. 3) NH₂ -V -S -T -P -E - NH₂

NH₂-Val-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ -L -H -S -T- P - P - NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 5) CH₃NH -R -H -S -T -P -E - NH₂

CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 6) CH₃NH - H -S -T -P -E - CH₃NH

CH₃-NH-His-Ser-Thr-Pro-Glu-CH₃-NH₂

y mezclas de los mismos; y al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en enzimas de reparación por escisión de bases (BER), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), ADN polimerasas, ADN helicasas, enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR); y mezclas de las mismas.

5

2) Es más preferente si los activadores del gen CLOCK o PER1 de la composición se seleccionan de:

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂-L-H-S-T-P-P-NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂ y mezclas de los mismos.

10

3) Es más preferente si el activador del gen CLOCK o PER1 de la composición es:

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

4) Es más preferente si el activador del gen CLOCK o PER1 de la composición es S-T -P - NH₂ y la enzima de reparación del ADN está seleccionada del grupo que consiste en enzimas de reparación por escisión de bases (BER), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), ADN polimerasas, ADN helicasas, enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR) y mezclas de las mismas.

15

5) Es más preferente si el activador del gen CLOCK o PER1 de la composición es S-T -P - NH₂ y la enzima de reparación del ADN está seleccionada del grupo que consiste en extracto de Arabidopsis Thaliana solo o bien en

mezcla con lecitina y agua; fermento de *Lactobacillus*, lisado de *Micrococcus*, extracto de plancton, lisado de fermento de *bifidus*; y mezclas de los mismos.

- 5 6) Las composiciones preferentes comprenden adicionalmente al menos un extracto botánico adicional, al menos un eliminador de radicales libres que se hace funcionar para inactivar el oxígeno singlete en los queratinocitos, o al menos una vitamina o derivado de vitamina.

7) Las composiciones preferentes están libres de parabenos.

Las composiciones como se divulgan, pueden estar en forma de emulsión o solución acuosa y contienen al menos un tensioactivo orgánico no iónico, al menos un protector solar químico, al menos un activador del gen CLOCK o PER1, al menos una enzima de reparación del ADN, al menos un extracto botánico adicional y al menos un aceite.

- 10 La composición puede contener un alcohol alcoxlado, un protector solar frente a UVB, tripéptido-32, una mezcla de extracto de *Arabidopsis Thaliana*, lisado de *Micrococcus*, lisado de fermento de *bifidus*, fermento de *Lactobacillus* y extracto de plancton, y el al menos un aceite es un hidrocarburo o éster orgánico.

V. El procedimiento

- 15 La invención también está dirigida a una composición que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos seleccionado del grupo que consiste en:

(SEQ ID No. 2) Y – V – S – T – P – Y – N – NH₂

Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂

(SEQ ID No. 3) NH₂ – V – S – T – P – E – NH₂

NH₂-Val-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

S – T – P – NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ – L – H – S – T – P – P – NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 5) CH₃NH – R – H – S – T – P – E – NH₂

CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 6) CH₃NH – H – S – T – P – E – CH₃NH

CH₃-NH-His-Ser-Thr-Pro-Glu-CH₃-NH₂

- 20 y mezclas de los mismos; y, al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en enzimas de reparación por escisión de bases (BER), enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER), ADN polimerasas, ADN helicasas, enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR) y mezclas de las mismas para inhibir los daños por UV en los queratinocitos humanos, preferentemente queratinocitos faciales, que se producen en respuesta a agresores ambientales; y también se divulga un procedimiento para reparar los daños en el ADN en los queratinocitos humanos debidos a dichos agresores aplicando la composición de la invención. Los daños en los queratinocitos que se inhiben y/o reparan incluyen los daños de la luz UV, humo del tabaco, contaminación ambiental o toxinas, estrés y similares. La aplicación de la composición de la invención repara el ADN dañado en los

queratinocitos debido a cualquiera de las condiciones anteriores y también mejora la longevidad y viabilidad de los queratinocitos.

La composición se puede aplicar a la piel una o más veces al día. Por ejemplo, la composición se puede aplicar a la piel por la mañana antes de comenzar las actividades diarias y/o por la noche antes de retirarse. La composición se puede aplicar como parte de un tratamiento; es decir, se limpia la piel y se trata con tónico, después de lo cual se aplica la composición de la invención. La composición puede ser parte de un kit que contiene un limpiador, tónico y la composición de la invención.

Preferentemente, la composición se aplica a la cara y/o cuello y escote antes de retirarse para reparar los queratinocitos con ADN dañado y proporcionar una mejora general de la piel. Cuando se aplica antes de retirarse, los activadores del gen CLOCK o PER1 en la composición activan los genes de los queratinocitos en un momento en el que sean menos activos o inactivos en el ciclo del ritmo circadiano normal. A su vez, dicha activación de los genes CLOCK y PER1 en este momento promueve la reparación mejorada de los queratinocitos con ADN dañado. Esto, a su vez, promueve la longevidad y viabilidad celular. De esta manera, se consigue la máxima reparación de los queratinocitos humanos. La combinación de los activadores del gen CLOCK o PER1 con enzimas de reparación del ADN en una composición usada para tratar la piel facial en la noche antes de retirarse maximiza la reparación de los queratinocitos debida a daños en el ADN y también promueve la salud, longevidad y viabilidad celular.

La invención se describirá adicionalmente en conexión con los siguientes ejemplos que únicamente se exponen con propósitos de ilustración.

Ejemplo 1

Se preparó como sigue una composición para el tratamiento de la piel:

Ingrediente	% p/p
Fosfato de Oleth-3	0,45
Oleth-3	0,35
Oleth-5	0,24
Butilenglicol	0,20
Escualano	0,50
BHT	0,10
Metoxicinamato de etilhexilo	0,10
Choleth-24/ceteth-24	0,10
Trietanolamina	0,11
Palmitato de retinilo/aceite de Zea mays (maíz)/BHT/BHA	0,10
Butilenglicol	1,1
Manzanilla	0,03
Bisabolol	0,10
Agua	QS
Metilparabeno	0,46
PEG-75	4,00
Bis-PEG-18 metil éter dimetil silano	2,00
Glycereth-26	1,00
Metil gluceth-20	4,00
EDTA trisódico	0,10
Pantetina	0,14
Cafeína	0,05
Goma xantana	0,075
Carbómero	0,26

Trietanolamina	0,50
Fenoxietanol 1	0,70
Alcohol bencílico	0,10
Lisado de fermento de <i>bifidus</i>	9,40
Agua/lisado de fermento de <i>bifidus</i> /lecitina hidrogenada	3,00
Butilenglicol/agua/extracto de <i>Cola Acukcminata</i>	3,00
Ácido ribonucleico de sodio	0,01
Agua/butilenglicol/tripéptido-32	0,20
Fermento de <i>Lactobacillus</i> /lecitina/agua	0,05
Agua/extracto de <i>Arabidopsis Thaliana</i> /lecitina	0,05
Fenoxietanol	0,02
Hialuronato de sodio	0,01
FD&C rojo n.º 4 (solución acuosa al 1 % con butilenglicol)	0,04
FD&C amarillo n.º 5 (solución acuosa al 1 % con butilenglicol)	0,09
FD&C verde n.º 5 (solución acuosa al 0,1 % con butilenglicol)	0,001

La composición se preparó combinando los ingredientes y mezclándolos bien para formar un líquido. La composición se almacenó en botellas de vidrio marrones.

Ejemplo 2

- 5 Se activaron los genes CLOCK y PER1 en los queratinocitos humanos exponiendo los queratinocitos a Chronolux®, entonces exponiendo las células a la luz UV para averiguar el impacto de la activación de los genes sobre los queratinocitos expuestos a luz UV.

10 Se cultivaron queratinocitos humanos normales en medio Epilife® que contenía complemento de crecimiento de queratinocitos humanos (S001-5) (Invitrogen - Gibco Cell Culture, Portland, Oregon). Se cultivaron las células en placas de 96 pocillos (Costar®) y se pretrataron con 0, 0,01, 0,1 y 1 mg/ml de Chronolux® en polvo diluido en el medio Epilife® y se incubaron durante la noche a 37 °C en un 5 % de CO₂. Después de 24 horas, se aspiró el medio y se lavaron una vez los queratinocitos en solución salina tamponada con fosfato (PBS) de Dulbecco. Se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo y las células se sometió a irradiación UV solar simulada a 80 minutos de exposición. Después de la irradiación, se retiró la PBS y se postrataron los queratinocitos con Chronolux® de nuevo a las mismas diluciones que antes y se incubaron durante la noche a 37 °C en un 5 % de CO₂.

15 Las células se sometieron a ensayo al día siguiente para determinar la viabilidad utilizando el reactivo MTS (CellTiter96, Promega), 100 µl por pocillo. Se tomaron lecturas de absorbancia en el espectrofotómetro SpectraMax190 (Molecular Devices) a 490 nm después de una incubación de dos horas aproximadamente a 37 °C en un 5 % de CO₂.

- 20 Los resultados se exponen en la figura 1 y muestran que la supervivencia celular se incrementó significativamente después de la exposición a UV cuando las células se trataron con dosis variables de Chronolux® antes de dicha exposición a UV. De esta manera, la exposición de los queratinocitos humanos a tripéptido-32 antes de la exposición a UV mejora significativamente la supervivencia celular tras la exposición a luz UV.

Ejemplo 3

- 25 Los queratinocitos humanos a la misma concentración que en el experimento previo se trataron con Chronolux® en diluciones variables y se expusieron a luz UV para averiguar el impacto de Chronolux® sobre la inhibición de los daños por UV en los queratinocitos.

30 Se cultivaron queratinocitos humanos normales (HEKn) en medio Epilife® con complemento de crecimiento de queratinocitos humanos. Se subcultivaron las células a aproximadamente un 70 % de confluencia en una placa de 96 pocillos y se dejó que incubaran durante la noche a 37 °C.

Se pretrataron los queratinocitos con 1 mg/ml de solución de Chronolux® (1 mg/ml de solución acuosa) y con una mezcla que contenía 1 mg/ml de Chronolux®, un 10 % de lisado de fermento de *bifidus*, Adasomes® al 1 % (una mezcla de un 98,26 % de agua, un 0,5 % de lecitina, un 0,5 % de fermento de *Lactobacillus*, un 0,375 % de

fenoxietanol, un 0,04 % ácido sórbico y un 0,325 % de caprililglicol) y Roxisomes® al 1 % (una mezcla de un 98 % de agua, un 0,5 % de lecitina y un 0,1 % de fenoxietanol) en solución acuosa. Se sometió a prueba esta mezcla sin diluir y en diluciones de 1:2, 1:4 y 1:8.

5 Se incubaron los queratinocitos tratadas durante la noche a 37 °C y un 5 % de CO₂. Después de 24 horas, se aspiraron las células y se lavaron una vez los queratinocitos en PBS, después de lo cual se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo. Las células se irradiaron con UVB a 150 mJ/cm². Después de la irradiación, se retiró la PBS; los queratinocitos se pretrataron de nuevo como se expone previamente y se incubaron durante la noche a 37 °C en un 5 % de CO₂.

10 Las células se sometieron a ensayo al día siguiente para determinar la viabilidad utilizando el reactivo MTS (CellTiter96, Promega). Se tomaron lecturas de absorbancia en el espectrofotómetro SpectraMax190 (Molecular Devices) a 490 nm después de una incubación de dos horas aproximadamente a 37 °C; un 5 % de CO₂.

15 Los resultados se exponen en la figura 2 y demuestran que la mezcla de tripéptido-32, lisado de fermento de *bifidus*, Adasomes® y Roxisomes® proporcionaron un incremento dependiente de la dosis en la protección frente al estrés por UVB, por ejemplo, longevidad y viabilidad celular. La mezcla sin diluir proporcionó un incremento de un 86 % en la viabilidad celular en comparación con Chronolux® solo en la radiación de 150 mJ/cm² de UVB. Se puede concluir que cuando los queratinocitos humanos se trataron con la mezcla, proporcionó un efecto sinérgico que incrementó significativamente la protección frente al estrés por UVB.

Ejemplo 4

20 Se expusieron queratinocitos humanos a una composición de la invención (Chronolux® al 0,1 %, lisado de fermento de *bifidus* al 12,4 %, Adasomes® al 0,05 %, Roxisomes® al 0,05 %; denominada "ANR nueva") y una composición que contenía únicamente lisado de fermento de *bifidus* (un 21,4 %; denominada "ANR previa") y entonces se irradió con luz UVB para determinar cuán eficazmente las composiciones inhibían los daños en el ADN en los queratinocitos debidos a la luz UVB.

25 Se cultivaron queratinocitos humanos normales (HEKn) en medio Epilife® con complemento de crecimiento de queratinocitos humanos. Se subcultivaron las células a aproximadamente un 70 % de confluencia en una placa de 96 pocillos (Costar) y se dejó que incubaran durante la noche a 37 °C.

Se pretrataron los queratinocitos con lisado de fermento de *bifidus* (solución acuosa al 12,4 %) por sí mismo (ANR previa), y una mezcla de lisado de fermento de *bifidus* (12,4 %), Chronolux® (1 mg/ml), Adasomes® (0,05 %) y Roxisomes® (0,05 %) diluida en medios Epilife®.

30 Se incubaron los queratinocitos tratados a 37 °C en un 5% de CO₂. Después de 24 horas, se aspiraron las células y se lavaron una vez los queratinocitos en PBS de Dulbecco, después de lo cual se añadieron 100 µl de PBS a cada pocillo. Las células se sometieron a irradiación con UVB en 150 y 200 mJ/cm² de UVB. Después de la irradiación, se retiró la PBS. Se repitió el pretratamiento y se incubaron los queratinocitos durante aproximadamente 30 horas a 37 °C en un 5 % de CO₂.

35 Las células se sometieron a ensayo al día siguiente para determinar la viabilidad utilizando el reactivo MTS (CellTiter96, Promega). Se tomaron lecturas de absorbancia en el espectrofotómetro SpectraMax190 (Molecular Devices) a 490 nm después de una incubación de dos horas aproximadamente a 37 °C; un 5 % de CO₂.

40 Los resultados se exponen en la figura 3 y demuestran un incremento de aproximadamente un 15 % de la supervivencia celular observado tanto en 150 y 200 mJ/cm² de UVB en las células tratadas con el complejo de ANR nueva en comparación con la ANR previa. Se puede concluir que el complejo de ANR nueva proporcionó más protección significativa frente al estrés por UVB en comparación con la versión previa. La adición de la Chronolux®, Adasomes® y Roxisomes® al extracto de *bifidus* proporcionó un incremento significativo en la supervivencia celular frente al *bifidus* solo encontrada en el complejo de ANR previa.

45 Aunque la invención se ha descrito en conexión con el modo de realización preferente, no pretende limitar el alcance de la invención a la forma particular expuesta, sino, por el contrario, pretende cubrir dichas alternativas, modificaciones y equivalentes que se puedan incluir en el alcance de la invención como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Listado de secuencias

<110> ELC Management LLC

<120> Procedimiento y composiciones para tratar la piel

<130> 09.03

5 <160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<220>

<221> misc_feature

15 <222> (1)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural o ningún aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)

20 <223> Xaa puede ser treonina o serina o ningún aminoácido

<220>

<221> misc_feature

<222> (9)

<223> Xaa puede ser isoleucina, leucina, prolina, valina, alanina, glicina o ningún aminoácido

25 <220>

<221> misc_feature

<222> (10)..(13)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural o ningún aminoácido

<400> 1

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Ser	Thr	Pro	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
	1				5					10			

30 <210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 2

	Tyr	Val	Ser	Thr	Pro	Tyr	Asn
	1				5		

40 <210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

ES 2 582 210 T3

<400> 3

Val Ser Thr Pro Glu
1 5

<210> 4

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 4

Leu His Ser Thr Pro Pro
1 5

10

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 5

Arg His Ser Thr Pro Glu
1 5

20

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

25 <400> 6

His Ser Thr Pro Glu
1 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el cuidado de la piel que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos seleccionado del grupo que consiste en:

(SEQ ID No. 2) Y - V - S -T -P - Y- N- NH₂

Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂

(SEQ ID No. 3) NH₂ -V -S -T -P -E - NH₂

NH₂-Val-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ -L -H -S -T- P - P - NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 5) CH₃NH -R -H -S -T -P -E - NH₂

CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 6) CH₃NH - H -S -T -P -E - CH₃NH

CH₃-NH-His-Ser-Thr-Pro-Glu-CH₃-NH₂

- 5 y mezclas de los mismos; y,
al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en:

- enzimas de reparación por escisión de bases (BER),
- enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER),
- ADN polimerasas,

- 10 - ADN helicasas,
- enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR);
- y mezclas de las mismas.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que los activadores del gen CLOCK o PER1 están seleccionados de:

S -T -P - NH₂

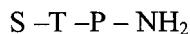
Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ -L -H -S -T- P - P - NH₂

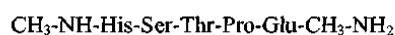
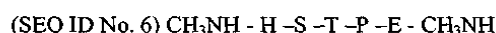
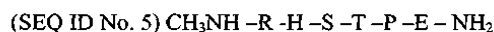
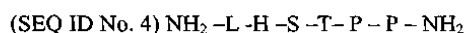
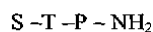
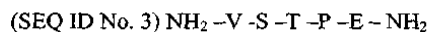
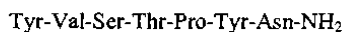
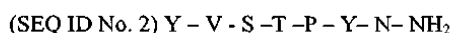
NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

- 15 y mezclas de los mismos.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que el activador del gen CLOCK o PER1 es:



4. La composición de la reivindicación 1, en la que el activador del gen CLOCK o PER1 es S-T-P-NH₂ y la enzima de reparación del ADN está seleccionada del grupo que consiste en:
 - enzimas de reparación por escisión de bases (BER),
- 5
 - enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER),
 - ADN polimerasas,
 - ADN helicasas,
 - enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR);
 - y mezclas de las mismas.
- 10 5. La composición de la reivindicación 1, en la que el activador del gen CLOCK o PER1 es S-T-P-NH₂ y la enzima de reparación del ADN está seleccionada del grupo que consiste en:
 - extracto de *Arabidopsis Thaliana* solo o bien en mezcla con lecitina y agua;
 - fermento de *Lactobacillus*,
 - lisado de *Micrococcus*,
- 15
 - extracto de plancton,
 - lisado de fermento de *bifidus*; y
 - mezclas de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un extracto botánico adicional.
- 20 7. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos un eliminador de radicales libres que puede operar para inactivar el oxígeno singlete en los queratinocitos.
8. La composición de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente al menos una vitamina o derivado de vitamina.
9. La composición de la reivindicación 1, que está libre de parabenos.
- 25 10. Una composición que comprende al menos un activador del gen CLOCK o PER1 en los queratinocitos seleccionado del grupo que consiste en:



y mezclas de los mismos.

y al menos una enzima de reparación del ADN seleccionada del grupo que consiste en:

- enzimas de reparación por escisión de bases (BER),
- enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER),
- ADN polimerasas,
- ADN helicasas,
- enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR);
- y mezclas de las mismas, para su uso en la inhibición de daños por UV a los queratinocitos humanos.

11. La composición para el uso de la reivindicación 10, que se aplica antes del descanso nocturno.

Activación del gen Clock por Chronolux®

Tiempo de exposición = 80 minutos

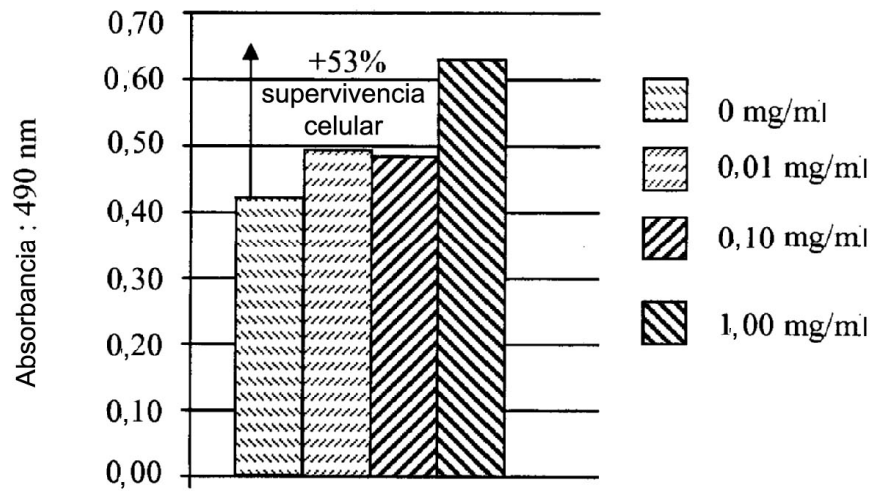


Fig. 1

Ensayo con MTS frente a UVB: complejo de ANR sobre queratinocitos
UVB irradiada a 150 mJ/cm^2

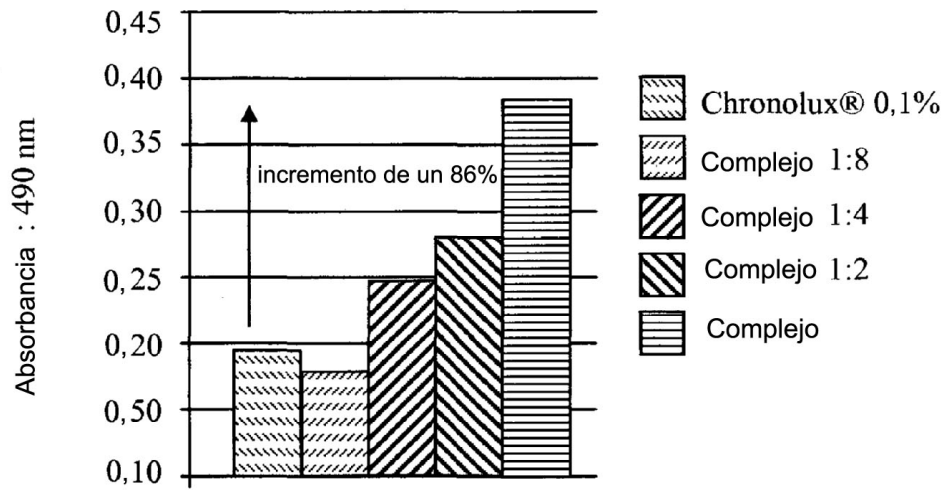


Fig. 2

Genes Clock y enzimas de reparación del ADN

Ensayo con MTS frente a UVB: % de supervivencia: complejo de ANR sobre queratinocitos

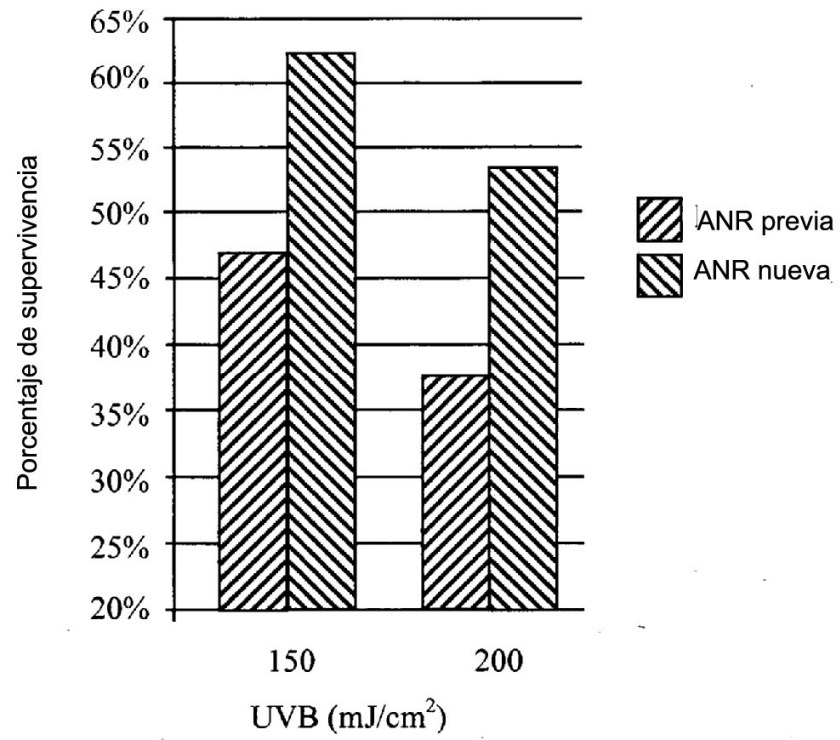


Fig. 3