

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 754**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 5/12 (2006.01)

A61Q 7/00 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09181013 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2204162**

54 Título: **Uso de monosacáridos y composición**

30 Prioridad:

30.12.2008 FR 0859147
15.01.2009 US 144774 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.01.2017

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

SIMONNET, JEAN-THIERRY;
LABOUREAU, JUILLEN;
PORTES, PASCAL y
BOULLE, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 595 754 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de monosacáridos y composición

5 La presente invención se refiere al uso, en especial cosmético y/o dermatológico, de al menos un monosacárido escogido entre la manosa, la ramnosa y su mezcla para disminuir o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus faneras. La presente invención se refiere también a una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un monosacárido escogido entre la manosa, la ramnosa y su mezcla, así como un dispositivo que la contiene.

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 mediante sus funciones propias al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel, en particular el papel de protección del organismo frente a las agresiones exteriores (clima, radiaciones ultravioletas, tabaco,...), denominado "función de barrera".

15 La epidermis es un epitelio pavimentoso estratificado queratinizado constituido en un 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, comprende en especial la diferenciación de los queratinocitos que migran hacia la superficie de la piel donde forman una capa de células en forma de escamas.

20 El envejecimiento de la epidermis se manifiesta principalmente por la reducción de su espesor. La atrofia de la epidermis es la consecuencia del entrecimiento de la proliferación de los queratinocitos y de la acumulación de queratinocitos senescentes. La capa córnea deviene apagada.

25 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Asimismo, es el elemento que la nutre. Está constituida principalmente por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta mayoritariamente por colágeno, elastina y por 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 de un espesor aproximado de 100 nm que comprende el polo basal de los queratinocitos basales, la membrana epidérmica y la zona sub-basal de la dermis superficial.

30 Los colágenos son las proteínas mayoritarias de las matrices extracelulares de la piel. Hasta la fecha se han identificado 20 tipos de colágeno que se han calificado de I a XX. Los colágenos mayoritariamente presentes en el conjunto de la dermis son los colágenos de los tipos I y III que forman la matriz extracelular de toda la dermis (son colágenos que constituyen el 70-80 % del peso seco de la dermis). Además, no todos los colágenos son sintetizados por los mismos tipos celulares: los colágenos de los tipos I y III son producidos esencialmente por los fibroblastos dérmicos 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; en efecto, el TNF (factor de necrosis tumoral) 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 procólágeno.

35 Con el envejecimiento, el colágeno se adelgaza y aparecen arrugas en la superficie de la piel. El envejecimiento cutáneo es un mecanismo genéticamente programado.

40 Además, ciertos factores medioambientales como el tabaquismo y la exposición a las radiaciones del sol lo aceleran. La piel tiene así un aspecto mucho más envejecido en las zonas expuestas al sol como son el dorso de las manos o el rostro. De este modo, estos otros factores tienen asimismo un impacto negativo sobre el colágeno natural de la piel.

45 En consecuencia, teniendo en cuenta el papel importante del colágeno en cuanto a la integridad de la piel y a su resistencia frente a las agresiones externas de tipo mecánico, la estimulación de la síntesis de estos colágenos y, en particular, del colágeno de tipo I, aparece como un medio eficaz para paliar los signos del envejecimiento cutáneo. En el transcurso del envejecimiento cronológico, la epidermis sufre asimismo numerosas modificaciones y degradaciones que se traducen, con la edad, en una alteración del microrelieve asociado a la alteración de la función de barrera de la piel, la aparición de arrugas y arrugas pequeñas, la alteración de las propiedades mecánicas de la piel, en especial falta de elasticidad de la piel y pérdida de brillo y resplandor de la tez.

50 Por lo tanto, se comprende la importancia de poder disponer de productos cuyos efectos tengan como objetivo regenerar el tejido de la piel a través de un aumento de la proliferación de los queratinocitos, de la estimulación de la proliferación y/o del metabolismo de los fibroblastos y, en especial, la estimulación de la síntesis de los colágenos.

55 Se conoce por la bibliografía el uso de agentes tales como el retinol que favorecen la proliferación de los queratinocitos y que permiten estimular la renovación de la epidermis, mantener y/o aumentar el espesor de la epidermis; se habla entonces de efecto biológico directo. Sin embargo, el retinol presenta un cierto número de desventajas cuando se utiliza en una composición cosmética. En efecto, es poco estable frente a la oxidación y

genera efectos secundarios no deseados para los consumidores, tales como, en especial, la irritación de la piel. Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar otros compuestos que presenten un efecto biológico directo que sean fácilmente accesibles y que presenten una eficacia aceptable para un uso óptimo en cosmética.

5 La solicitante ha demostrado, de forma sorprendente e inesperada, que los monosacáridos escogidos entre la manosa, la ramnosa y su mezcla presentan la actividad buscada en este contexto, y dentro del marco de las restricciones impuestas mencionadas en el párrafo precedente.

10 Así, los inventores han constatado que la manosa y/o la ramnosa son capaces de aumentar el número de queratinocitos y/o de fibroblastos, de estimular el metabolismo de los fibroblastos, estimulando la síntesis de los colágenos, en particular la síntesis de procolágeno de tipo 1; y de este modo, de combatir los signos del envejecimiento cutáneo y en particular la atrofia epidérmica y/o dérmica ligada al envejecimiento.

15 Hasta ahora, el uso de estos monosacáridos ha permanecido desconocido para los efectos biológicos expuestos anteriormente en el texto. El documento de la solicitud de patente WO 2007/128939 menciona una actividad anti-envejecimiento obtenida mediante un efecto biomecánico de un agente tensor en asociación con compuestos sacarídicos, lo que permite aumentar la expresión de los mecanorreceptores de las células de la piel. Se describe que este aumento de la expresión de los mecanorreceptores aumenta la sensibilización de las células de la piel para responder a los efectos de los tensores. Asimismo, el documento de la patente francesa FR2900572 menciona un procedimiento de cuidado cosmético de la piel que implica la utilización conjunta de una composición que comprende un compuesto sacarídico que permite aumentar la expresión de los mecanorreceptores de las células de la piel y de un dispositivo destinado a aplicar tensiones mecánicas sobre la piel, lo que permite aumentar la eficacia de las tensiones mecánicas gracias al aumento del número de mecanorreceptores de las células de la piel.

20 El documento de la solicitud de 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, en particular, monosacáridos (como manosa, fructosa y glucosa) y ácidos del ciclo de Krebs o sus derivados (como los ácidos cítrico, málico y fumárico) para estabilizar dicha composición. No se menciona ninguna actividad propia de los monosacáridos sobre la piel.

25 El documento de la solicitud WO 2005/063194 describe una base galénica de muy alta tolerancia que comprende en particular manosa o ramnosa. Se especifica que tal base galénica no puede funcionar más que en asociación con un activo para el cual la base galénica no es más que el vehículo. Las bases galénicas dérmicas y/o cosméticas divulgadas se basan esencialmente en la presencia de dos polioles que son el manitol y el xilitol.

30 La manosa es una hexosa epímera en el carbono 2 de la glucosa. La ramnosa (o 6-desoxi-manosa) constituye formalmente el producto de desoxigenación de la manosa en el carbono 6. Los monosacáridos de la invención están en la forma D o en la forma L de la manosa y/o de la ramnosa o su mezcla, pudiendo ser cada forma ella misma el anómero alfa y/o beta. Las formas preferidas según la invención son las D-manosa y L-ramnosa.

35 La D-manosa está presente en los vegetales, en particular en ciertos frutos como los arándanos (arándanos rojos) o las maderas duras (haya, abedul). La ramnosa se encuentra en la naturaleza en la forma L. La D-manosa, así como la L-ramnosa, son comercializadas, por ejemplo, por la empresa Danisco Sweeteners® o bien por la empresa Symrise.

En la presente invención, el monosacárido está más específicamente en forma de monómero.

40 La presente invención se refiere, por tanto, al uso, en particular cosmético o dermatológico, de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla para disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus faneras, para aumentar la proliferación de los queratinocitos y/o de los fibroblastos y/o para estimular la síntesis de colágeno.

45 Según un aspecto particular, la invención se refiere al uso, en particular cosmético o dermatológico, de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa, y su mezcla, para estimular la regeneración de la piel, en particular de la epidermis y/o de la dermis, gracias a una mejor renovación celular de la piel, en particular de la epidermis y/o de la dermis.

50 El monosacárido según la invención permite estimular la regeneración de las células de la epidermis y de la dermis, en la piel o en las faneras, en particular de los queratinocitos y de los fibroblastos, mediante el aumento de su proliferación. Se dispone de este modo de un método, en particular cosmético, eficaz en especial para luchar contra los signos del envejecimiento, más específicamente del cronoenvejecimiento. Los signos del cronoenvejecimiento corresponden a las degradaciones internas de la piel debidas al envejecimiento intrínseco de los individuos. El agente activo, a saber el monosacárido tal como se ha definido previamente en el texto, permite mantener y/o reforzar la epidermis y/o la dermis, mantener la integridad y/o el espesor de las diferentes capas de la piel y, en particular la epidermis y/o la dermis. Asimismo, permite mantener la elasticidad y la tonicidad de la piel.

55 Otro aspecto de la invención se refiere a la utilización cosmética y/o dermatológica de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, para tratar, de manera preventiva o curativa, los signos del

envejecimiento de la piel, en particular del cuerpo o del rostro, en particular los signos cronobiológicos del envejecimiento de la piel y, en especial, el envejecimiento generado por una disminución de la elasticidad de la piel y/o por una degradación del colágeno en la estructura de los tejidos.

- 5 Otro objeto de la invención es el uso de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, para tratar, de manera preventiva o curativa, o para disminuir o prevenir las arrugas y/o pequeñas arrugas, la piel marchita, la falta de elasticidad y/o de tono o vigor de la piel, el adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel blanda, la piel adelgazada o cualquier degradación interna de la piel.

Otro objeto de la invención es el uso de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, para mantener y/o mejorar la función de barrera de la piel.

- 10 Otro objeto de la invención es el uso de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, para mantener el brillo o luminosidad de la piel y/o proporcionar una piel resplandeciente.

La invención trata asimismo sobre el uso, en especial cosmético, de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla para mejorar y/o disminuir el microrelieve de la piel o incluso para mantener y/o mejorar la función de barrera de la piel.

- 15 El uso del monosacárido según la invención permite luchar eficazmente contra los signos de envejecimiento de la piel, del cuerpo, o del rostro. El monosacárido según la invención puede tratar así, de manera preventiva o curativa, las arrugas y pequeñas arrugas. Asimismo, el monosacárido según la invención puede retrasar o prevenir la aparición de las arrugas y/o pequeñas arrugas.

- 20 La presente invención se refiere de manera más específica a la utilización cosmética de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla para tratar, de manera preventiva o curativa, las arrugas y/o pequeñas arrugas y/o cualquier degradación interna de la piel.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso cosmético de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla para mantener y/o reforzar la epidermis y/o la dermis, para mantener la integridad y/o el espesor de las diferentes capas de la epidermis y de la dermis.

- 25 El monosacárido según la invención se puede administrar por vía oral, tópica sobre la piel o sus faneras o mediante inyección cutánea.

Más específicamente, la manosa, la ramnosa o su mezcla se utilizan como agente activo en una composición cosmética o dermatológica.

- 30 La presente invención trata también sobre la utilización de al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, administrada por vía oral, tópica o mediante inyección cutánea, en particular para el cuidado de la piel y/o del cuero cabelludo.

Una composición cosmética para cuidado capilar según la invención que comprende al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla permite en particular la estimulación del crecimiento del cabello, la lucha contra la caída de los cabellos, la disminución de su caída o el refuerzo del brillo del cabello.

- 35 Por otra parte, la presente invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla, de forma que dicha composición no comprende un agente tensor y no comprende la asociación de xilitol y de manitol.

De este modo, la composición según la invención se puede destinar a usos tales como los que se han descrito precedentemente.

- 40 Más particularmente, el monosacárido según la invención está presente en la composición según la invención como agente (o ingrediente) activo, en particular como el único ingrediente activo.

- 45 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, desempeña un papel biológico directo sobre el organismo, en particular sobre la piel o sus faneras, 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 ningún monosacárido adicional.

- 50 De manera general, se entiende por "agente tensor" cualquier compuesto soluble o dispersable en agua a una temperatura de 25 °C a 50 °C a la concentración de 7 % en peso en agua o a la concentración máxima a la cual forma un medio de apariencia homogénea y que produce a esta concentración de 7 % o a esta concentración máxima en agua una retracción de más de 15 % en el ensayo que se describe más adelante en el texto.

La concentración máxima a la cual dichos compuestos forman un medio de apariencia homogénea se determina con un margen de $\pm 20\%$ y, preferentemente de $\pm 5\%$.

Se entiende por "medio de apariencia homogénea" un medio que no presenta agregados visibles al ojo desnudo.

- 5 Para la determinación de dicha concentración máxima, el agente tensor se añade progresivamente en agua sometida a agitación a la desfloculadora a una temperatura comprendida entre 25 y 50 °C; luego la mezcla se mantiene con agitación durante una hora. Pasadas 24 horas, se observa a continuación si la mezcla así preparada tiene apariencia homogénea (ausencia de agregados visibles con el ojo desnudo).

El efecto tensor se puede caracterizar mediante un ensayo *in vitro* de retracción.

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

Se depositan 30 μl de la mezcla homogénea sobre una probeta rectangular (10 x 40 mm, que presenta por 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 .

Tras 3 h de secado a $22 \pm 3\text{ °C}$ y $40 \pm 10\%$ de humedad relativa, HR, la probeta de elastómero presenta una anchura retractable, denominada L_{3h} debida a la tensión ejercida por el agente tensor depositado.

- 15 El efecto tensor de dicho agente (ET) se cuantifica entonces de la siguiente manera:

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

donde L_0 = anchura inicial (10 mm) y L_{3h} = anchura después de 3 h de secado.

El agente tensor se puede escoger entre:

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

y sus mezclas.

- 25 Las personas conocedoras de la técnica sabrán escoger, en las categorías químicas listadas previamente, los materiales que responden al ensayo tal como se ha descrito precedentemente.

La presente invención se refiere también a una composición que comprende manosa y/o ramnosa y que se adapta a una administración tópica, que se presenta, de manera ventajosa, en forma de crema, de gel, de loción, de leche, de aceite, de ungüento, de cera, de espuma, de pasta, de sérum, de pomada o de champú.

- 30 El monosacárido según la invención, a saber, la manosa y/o la ramnosa, y, en particular, la ramnosa, se utiliza también de manera ventajosa para el tratamiento de (o para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de) desórdenes cutáneos ligados a una proliferación de las células de la epidermis o de la dermis, en particular los queratinocitos o los fibroblastos, anormalmente baja. El monosacárido según la invención se puede usar para el tratamiento de (o para la preparación de composiciones farmacéuticas destinadas al tratamiento de) desórdenes o trastornos cutáneos relacionados con una disminución de la tasa de colágeno. En particular, dichos trastornos son tales como los identificados previamente en el texto. La composición se puede destinar a disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus faneras, en particular aumentando la proliferación de los queratinocitos, y de los fibroblastos y/o estimulando la síntesis del colágeno y en particular del colágeno de tipo I. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición dermatológica.

- 40 La presente invención tiene igualmente por objeto un método de tratamiento, en particular cosmético o terapéutico, para disminuir o prevenir los signos del envejecimiento de la piel y de sus faneras, por administración a un sujeto, preferiblemente un ser humano, de una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal como se ha definido precedentemente o de una composición según la invención.

- 45 La cantidad de monosacárido a utilizar según la invención depende del efecto cosmético o farmacéutico buscado y puede, en consecuencia, variar dentro de un amplio margen.

La persona conocedora de la técnica puede determinar fácilmente las cantidades apropiadas, tomando como base sus conocimientos generales.

Una composición según la invención puede comprender al menos un monosacárido tal como se ha definido previamente en el texto en una cantidad comprendida entre 0,001 y 30 % en peso, respecto del 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 respecto del peso total de la composición.

- 5 La composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido precedentemente, en asociación con un medio fisiológicamente aceptable y, en particular, un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

De manera general, este medio puede ser anhidro o acuoso. Puede así comprender una fase acuosa y/o una fase grasa.

- 10 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 escogerse por parte de la persona conocedora del oficio, en función del tipo de composición buscado, tomando como base sus conocimientos generales.

- 15 Cuando la composición es una composición destinada a una administración tópica, se puede presentar, de manera ventajosa, en forma de disoluciones acuosas o hidroalcohólicas, de emulsiones de aceite en agua (O/W, por sus siglas en inglés) o de agua en aceite (W/O) o múltiples (triple: W/O/W o O/W/O), de nanoemulsiones, en particular nanoemulsiones O/W, 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 nanoesferas o nanocápsulas o vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas).

- 20 Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

- 25 Además, las composiciones utilizables según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un sérum, de una pasta o de una espuma. Eventualmente, se pueden aplicar sobre la piel en forma de aerosol. Asimismo, pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo en forma de barra.

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

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

- 35 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de aproximadamente 5 % a 80 % en peso y, preferentemente, de aproximadamente 2 % a 50 % en peso, respecto del peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se escogen entre los que se utilizan de forma clásica en el ámbito cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va de 0,3 % a 30 % en peso y, preferiblemente, de 0,5 % a 20 % en peso respecto del peso total de la composición. Además, la emulsión puede contener vesículas lipídicas.

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

- 40 La fase aceitosa puede comprender también cualquier aditivo habitual liposoluble o lipodispersable como se indica más adelante.

En particular, puede comprender cuerpos grasos tales como ceras, compuestos pastosos, alcoholes grasos y ácidos grasos. La fase aceitosa contiene al menos un aceite, más específicamente al menos un aceite cosmético. Se entiende por "aceite" cualquier cuerpo graso que es líquido a la temperatura ambiente (25 °C).

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

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, como el perhidroescualeno;
- los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, como los triglicéridos líquidos de los ácidos grasos que tienen de 4 a 10 átomos de carbono como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico o incluso, por ejemplo, los aceites de girasol, de soja, de maíz, de calabaza, de pepitas de uva, de sésamo, de avellana, de albaricoque, de macadamia, de arara, de cilantro, de ricino, de aguacate; los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico como los comercializados por la empresa Stearineries Dubois o los comercializados

- 50

con las denominaciones Miglyol 810, 812 y 818 por la empresa Dynamit Nobel, el aceite de jojoba, el aceite de manteca de karité, el caprilglicol;

- 5 - ésteres y éteres de síntesis, en especial de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en las cuales R1 representa el resto de un ácido graso que tiene 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 aceite de Purcellin, estearato de octil-2-dodecilo, erucato de octil-2-dodecilo, isoestearato de isoestearilo; ésteres hidrolizados como el lactato de isoestearilo, el hidroxiestearato de octilo, el hidroxiestearato de octildodecilo, el malato de diisoestearilo, el citrato de triisocetilo, los heptanoatos, octanoatos y decanoatos de alcoholes grasos; ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentilglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritritol como el tetraisoestearato de pentaeritritilo o el sarcosinato de isopropillauroilo, en particular vendido con el nombre comercial Eldew SL 205 por la empresa Ajinomoto;
- 10 - hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no volátiles, y sus derivados; la vaselina, los polidecenos, el isohexadecano, el poliisobuteno hidrogenado, tal como el aceite de Parleam, la mezcla de n-undecano (C11) y de n-tridecano (C13) comercializada con la referencia CETIOL UT por la empresa Cognis;
- 15 - aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento de la patente JP-A-2-295912;
- 20 - aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no volátiles, con cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, en especial aceites de silicona volátiles, en particular ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como el ciclohexadimetilsiloxano y el ciclopentadimetilsiloxano; polidimetilsiloxanos que tienen grupos alquilo, alcoxi o fenilo colgantes o en el extremo de la cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; siliconas feniladas como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifenil-trisiloxanos, los 2-feniletiltrimetil-siloxisilicatos y los polimetilfenilsiloxanos;
- 25 - sus mezclas.

Se entiende por "aceite hidrocarbonado" en la lista de los aceites citados previamente cualquier aceite que tiene mayoritariamente átomos de carbono y de hidrógeno y, eventualmente, grupos éster, éter, fluorados, de ácido carboxílico y/o de alcohol.

- 30 Los otros cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase aceitosa son, por ejemplo, los ácidos grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono, como los ácidos esteárico, laúrico, palmítico y oleico; ceras como la lanolina, la cera de abeja, la cera carnauba o candelilla, las ceras de parafina, de lignito o las ceras microcristalinas, la ceresina o la ozoquerita, ceras sintéticas como la cera de polietileno, las ceras de Fischer-Tropsch; resinas de silicona tales como la trifluorometil-C1-4-alquildimeticona y la trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona como los productos comercializados con las denominaciones "KSG" por la empresa Shin-Etsu, con las denominaciones "Trefil", "BY29" o "EPSX" por la empresa Dow Corning o con las denominaciones "Gransil" por la empresa Grant Industries.

Estos cuerpos grasos se pueden escoger de forma variada por la persona concedora del oficio con el fin de preparar una composición que tiene las propiedades deseadas, por ejemplo, de consistencia o de textura.

- 40 Las emulsiones contienen generalmente al menos un emulsionante escogido entre emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, utilizados solos o en mezclas y, eventualmente, un co-emulsionante. Los emulsionantes se escogen de forma adecuada según la emulsión a obtener (W/O u O/W). El emulsionante y el co-emulsionante están presentes generalmente en la composición en una proporción que va de 0,3 a 30 % en peso, preferiblemente de 0,5 a 20 % en peso, respecto del peso total de la composición.
- 45 Para las emulsiones W/O se pueden citar, por ejemplo, como emulsionantes, los dimeticona-copolioles tales como la mezcla de ciclometicona y de dimeticona copoliol vendida con la denominación "DC 5225 C" por la empresa Dow Corning y los alquil-dimeticona copoliol tales como el laurilmeticona copoliol vendido con la denominación "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la compañía Dow Corning y el cetil dimeticona copoliol vendido con la denominación "Abil EM 90®" por la empresa Goldschmidt. También se puede usar como tensioactivo de emulsiones W/O un organopolisiloxano sólido elastómero reticulado que tiene al menos una agrupación oxialquilenada, tal como los compuestos obtenidos según el modo operatorio de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento de la patente US-A-5.412.004 y de los ejemplos del documento de la patente US-A-5.811.487, en especial el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A-5.412.004 y tal como el que se comercializa con la referencia KSG 21 por la empresa Shin Etsu.
- 50 Para las emulsiones O/W, se pueden citar por ejemplo como emulsionantes los emulsionantes no iónicos tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicerol oxialquilenados (más particularmente polioxiétilenados); 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/o oxipropilenados); los ésteres de azúcares como el estearato de sacarosa; y sus mezclas, tales como la mezcla de estearato de glicerilo y de estearato de PEG-40.

- 5 Estas composiciones pueden ser también emulsiones O/W estabilizadas por partículas como por ejemplo las partículas poliméricas descritas en el documento de la patente FR2760641 o polímeros anfífilos reticulados o no reticulados tal como los descritos en los documentos de las patentes FR2853543 y FR2819175.

De manera conocida, la composición cosmética puede contener asimismo adyuvantes habituales en el campo cosmético, como gelificantes hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, 10 absorbentes de olores y materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las que se utilizan de forma clásica en el campo cosmético y varían, por ejemplo, desde aproximadamente 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 esférulas lipídicas.

Como disolventes utilizables en la invención se pueden citar los alcoholes inferiores, en especial etanol, isopropanol, 15 dipropilenglicol, butilenglicol y propilenglicol.

Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se pueden citar como ejemplos no restrictivos los polímeros carboxivinílicos (carbomer®), los copolímeros acrílicos tal como los copolímeros de acrilatos y alquilacrilatos, las 20 poliacrilamidas, los polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y arcillas y, como gelificantes lipófilos se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonitas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice hidrófoba, la etilcelulosa y el polietileno.

Cuando el monosacárido se administra por vía oral, la composición que lo contiene puede estar, de manera ventajosa, en forma de cápsula o gragea, de comprimido, o de píldoras. Cuando el monosacárido se administra mediante una inyección cutánea, la composición que lo contiene puede estar, en particular, en forma de disolución 25 estéril.

Las composiciones de la invención pueden contener otros activos hidrófilos o lipófilos. Estos activos se escogen, en especial, entre agentes antioxidantes, agentes dermo-relajantes, agentes anti-envejecimiento, agentes anti-glicación, 30 agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, agentes estimulantes de la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o de la diferenciación de los queratinocitos, agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, inhibidores de la NO sintasa y agentes estimulantes del metabolismo energético de las células.

Agentes anti-envejecimiento

Entre los activos conocidos por luchar contra los signos del envejecimiento, en especial cutáneo, se pueden citar en particular:

La vitamina B3, la coenzima Q10 (o ubiquinona), la vitamina B9, la vitamina E, los derivados de la vitamina E, tales como el derivado fosfatado como por ejemplo el producto TPNA® comercializado por la empresa Showa Denko, el 35 resveratrol o sus derivados, como por ejemplo el resveratrate® comercializado por la compañía Estée Lauder, el retinol o sus derivados y su mezcla.

Agentes anti-glicación

Por "agente anti-glicación" se entiende un compuesto que previene y/o disminuye la glicación de las proteínas de la 40 piel, en particular de las proteínas de la dermis, tales como el colágeno.

Como agentes anti-glicación se pueden citar en especial los extractos vegetales de la familia de las *Ericaceae*, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*, *Vaccinium myrtillus*) por ejemplo el vendido con la denominación "BLUEBERRY HERBASOL EXTRACT PG" por la empresa COSMETOCHEM; la ergotioneína, los 45 hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3',5,5'-tetrahidroxiestilbeno (estos agentes anti-glicación se describen en las solicitudes de patentes FR 2 802 425, 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 el vendido con la denominación "AMADORINE®" por la empresa SOLABIA; el clorhidrato de carcinina (comercializado por Exsymol con la denominación "ALISTIN®"); un extracto de *Heliantus annuus* como el Antiglyskin® de SILAB; los extractos de vino como el extracto de vino blanco en polvo sobre un soporte de maltodextrina vendido con la 50 denominación "vino blanco deshidratado 2F" por la empresa Givaudan; el ácido tióico (o ácido alfa lipoico), una mezcla de extracto de buserola (uva de osos) y de glicógeno marino como el producto Aglycal LS 8777® de los Laboratoires Sériobiologiques, un extracto de te 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 te negro.

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 que impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

5 - ya sea sobre la síntesis del colágeno, tal como los extractos de Centella asiática, los asiaticósidos y derivados; los péptidos de síntesis como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la empresa SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la empresa COLETICA con la denominación comercial Phytokine®; los péptidos de arroz como el Nutripeptide® de SILAB; el manuronato de metilsilanol tal como el producto Algisium C® comercializado por Exsymol; las hormonas vegetales como las auxinas y los lignanos; el ácido fólico; y un extracto de Medicago sativa (alfalfa) tal como el comercializado por SILAB con la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline® y la arginina;

15 - ya sea sobre la inhibición de la degradación del colágeno, en particular agentes que actúan sobre la inhibición de las metaloproteinasas (MMP) tales como, más particularmente, las MMP 1, 2, 3 y 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados; los extractos de Medicago sativa como el Vitanol® de Silab; un extracto de Aphanizomenon flos-aquae (alga afa, cianoficea) comercializado con la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies; los oligopéptidos y los lipopéptidos; los lipoaminoácidos; el extracto de malta comercializado por la empresa COLETICA con la denominación comercial Collafit®; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que las contienen, en particular los extractos de soja (comercializados por ejemplo por la empresa ICHIMARU PHARCOS con la denominación comercial Flavosterone SB®), de trébol rojo, de lino, de kakkon (raíz de kudzu); un extracto de litchi; la dipalmitoil-hidroxirolina comercializada por Seppic con el nombre SEPILIFT DPHP®; Baccharis genistelloide o bacarina comercializada por SILAB; un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781® de Cognis; el extracto de salvia descrito en la solicitud de patente FR-A-2812544 de la familia de las labiadas (Salvia officinalis, de la empresa Flacksmann); el extracto de rododendro; el extracto de arándanos azules y un extracto de *Vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud de patente FR-A-2814950;

25 - ya sea sobre la síntesis de moléculas que pertenecen a la familia de las elastinas (elastina y fibrilina) tales como: el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; y el extracto de algas *Macrocystis pyrifera* comercializado por la empresa SECMA con la denominación comercial Kelpadellie®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C®;

30 - ya sea sobre la inhibición de la degradación de la elastina, como el extracto peptídico de granos de *Pisum sativum* comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Parelasytl®; los heparenoides; y los compuestos de tipo N-acilaminoamida descritos en la solicitud de patente WO 01/94381 tales como el ácido [2-[acetil-(3-trifluoetil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino] acético, denominado de otra forma N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil-valil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil trifluorometil fenil valil glicina, o un éster de éste con un alcohol que tenga de 1 a 6 átomos de carbono; un extracto de péptidos de arroz tal como la Colhibin® de Pentapharm o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como el Emblica® de Rona.

35 - ya sea sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por bacterias *Lactobacillus vulgaris* comercializado por la empresa BROOKS con la denominación comercial Biomin yogourth®; el extracto del alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa ALBAN MÜLLER con la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* disponible, en particular, en la empresa SILAB con la denominación comercial Firmalift® o el comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la Laminaine® de Secma; la esencia de Mamaku de Lucas Meyer; un extracto de berros (Odraline® de Silab).

40 - ya sea sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa SEPORGA con la denominación comercial GP4G®; el extracto de levadura disponible en especial en la empresa ALBAN MÜLLER con la denominación comercial Drieline® y el palmitoil pentapéptido comercializado por la empresa SEDERMA con la denominación comercial Matrixil®.

45 - ya sea sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa SEPORGA con la denominación comercial GP4G®; el extracto de levadura disponible en especial en la empresa ALBAN MÜLLER con la denominación comercial Drieline® y el palmitoil pentapéptido comercializado por la empresa SEDERMA con la denominación comercial Matrixil®.

50 Entre los activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en particular el extracto de altramuz comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Structurine®; el extracto de yemas de haya *Fagus Sylvatica* comercializado por la empresa GATTEFOSSE con la denominación comercial Gatuline® RC; y el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa SEPORGA con la denominación comercial GP4G®; tripéptido de cobre de PROCYTE; un extracto peptídico de *Voandzeia substerranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial Filladyn LS 9397®.

55 Preferiblemente, se utilizará un activo que estimula la síntesis de las macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impide su degradación escogido entre los agentes que estimulan la síntesis de los glicosaminoglicanos, los

agentes que inhiben la degradación de la elastina, los agentes que estimulan la síntesis de la fibronectina, los agentes que estimulan la síntesis de las macromoléculas epidérmicas y sus mezclas.

5 Todavía más preferiblemente, se utilizará un activo que estimula la síntesis de los glicosaminoglicanos escogido entre un extracto de alga marrón *Padina pavonica*, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae*, un extracto de *Laminaria ochroleuca*, la esencia de mamaku, un extracto de berros 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:

- péptidos de síntesis como la iamina, el biopéptido CL o el palmitoiloligopéptido comercializado por la empresa SEDERMA; péptidos extraídos de vegetales, tales como el tales como el hidrolizado de soja comercializado por la empresa COLETICA con la denominación comercial Phytokine®; los péptidos de arroz como el Nutriptide® de SILAB; el manuronato de metilsilanol tal como el producto Algisium C® comercializado por Exsymol; el ácido fólico; un extracto de *Medicago sativa* (alfalfa) tal como el comercializado por SILAB con la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline®; la arginina; un extracto de *Aphanizomenon flos-aquae* (alga afa, cianofícea) comercializado con la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies; el extracto de malta comercializado por la empresa COLETICA con la denominación comercial Collafit®; el licopeno; un extracto de litchi; un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781® de Cognis; un extracto de *Vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud de patente FR-A-2814950; el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline®; el ácido [2-[acetil-(3-trifluoroetil-fenil)-amino]-3-metil-butilamino] acético, denominado de otra forma N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil-valil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil trifluorometil fenil valil glicina, o un éster de éste con un alcohol que tenga de 1 a 6 átomos de carbono; un extracto de péptidos de arroz tal como el Colhibin® de Pentapharm o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como el Emblica® de Rona; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa ALBAN MÜLLER con la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* disponible, en particular, en la empresa SILAB con la denominación comercial Firmalift® o el comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como el Laminaine® de Secma; la esencia de Mamaku de Lucas Meyer; el extracto de altramuz comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Structurine®; el extracto de yemas de haya *Fagus Sylvatica* comercializado por la empresa GATTEFOSSE con 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 escoger por ejemplo entre proteínas o polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo, un extracto de soja comercializado por la sociedad LSN con la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Raffermin®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja, tal como el RIDULISSE® de SILAB; y las hormonas vegetales como las giberelinas y las citoquininas; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline®.

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

40 Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos, utilizables en la composición según la invención, comprenden, en particular: el florigucinol, el extracto de hoja de *Hidrangea macrophylla* como el producto Amacha 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 limón tal como el Xyléine® de Vinvience; el extracto de hoja de *Hidrangea macrophylla* como el producto Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos; el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo; el floriglucinol; los extractos de torta de nuez comercializados por Gattefosse y los extractos de *Solanum tuberosum* tal como el Dermolactine® comercializado por Sederma.

50 Entre los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos están por ejemplo minerales como el calcio; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Structurine®; el beta-sitosteril sulfato de sodio tal como el comercializado por la empresa SEPORGA con la denominación comercial Phytocohésine®; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la empresa SOLABIA con la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial Filladyn LS 9397® y los lignanos tal como el secoisolariciresinol, el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo.

55 Como agentes que estimulan la proliferación y/o la diferenciación de los queratinocitos se pueden citar también los estrógenos, tales como el estradiol y homólogos; o 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: proteínas o polipéptidos vegetales, extractos en especial de la soja (por ejemplo, un extracto de soja comercializado por la empresa LSN con la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o el comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como el RIDULISSE® de SILAB; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline®; el flogocinol, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la empresa SILAB con la denominación comercial Structurine®; un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la empresa SOLABIA con la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial Filladyn LS 9397®; o incluso el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo.

Agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea

Se podrán utilizar en las composiciones de la invención agentes que intervienen sobre 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 producto Hydrovance® de National Starch y los otros activos mencionados en la solicitud de patente de L'OREAL FR2877220.

Inhibidores de las sintasas de NO

El agente que tiene una acción de inhibidor de la sintasa de NO se puede escoger entre: los OPC (oligómeros procianidólicos); los extractos de vegetales de la especie *Vitis vinifera*, en especial comercializados por la empresa Euromed con la denominación Leucocyanidines de uvas extra o también por la empresa Indena con la denominación Leucoselect®, o, por último, por la empresa Hansen con la denominación Extracto de hollejo de uvas; los extractos de vegetales de la especie *Olea europea* obtenidos preferiblemente a partir de hojas de olivo y comercializados en especial por la empresa VINYALS en forma de extracto seco, o por la empresa Biología & Tecnología con la denominación comercial EuroI® BT; los extractos de un vegetal de la especie *Ginkgo biloba*, preferentemente un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por la empresa Beaufour con el nombre comercial de extracto estándar de Ginkgo biloba y sus mezclas.

Agentes que estimulan el metabolismo energético de las células

El activo que estimula el metabolismo energético de las células se puede escoger por ejemplo entre la biotina, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el Phosphovital® de Sederma, la mezcla de sales de sodio, de manganeso, de zinc y de magnesio de ácido pirrolidona carboxílico como el Physiogenyl® de Solabia, una mezcla de gluconato de zinc, de cobre y de magnesio tal como el producto Sepitonic M3® de Seppic y sus mezclas; un betaglucano obtenido de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el comercializado por la empresa Mibelle AG Biochemistry.

El monosacárido según la invención se puede aplicar sobre la parte de la piel o de las faneras a tratar, en particular sobre la cara, el cuello, las manos, los cabellos o el cuero cabelludo, preferiblemente de forma cotidiana o pluricotidiana. La aplicación se renovará por ejemplo todos los días durante un período variable según los efectos que se deseen, generalmente de 3 a 6 semanas, pero podrá prolongarse o continuarse de manera ininterrumpida.

Según una alternativa, el monosacárido según la invención o las composiciones que lo contienen se podrán administrar por vía inyectable en asociación o no con productos de relleno. En efecto, una de las soluciones adoptadas para luchar contra las arrugas y/o la pérdida de volumen de los tejidos blandos es el uso de productos de relleno (denominados a veces "fillers"). Este relleno se puede realizar mediante el uso de productos que no se reabsorban, tales como geles de poliácridamida o partículas de polimetilmetacrilato (PMMA). Sin embargo, estos compuestos pueden producir reacciones de intolerancia de tipo inflamación o hipersensibilidad.

Se prefiere el uso de componentes que se puedan reabsorber, tales como proteínas, grasas, colágeno o ácido hialurónico. Pero estos compuestos se degradan bastante rápidamente en el organismo, lo que reduce su eficacia. Para poder subsanar este problema, es preciso, en consecuencia, proceder a una reticulación más o menos dirigida de estos componentes.

Actualmente, el ácido hialurónico utilizado en las formas farmacéuticas o en dispositivos médicos se presenta en forma de un gel de hialuronato de sodio.

El monosacárido según la invención o las composiciones que lo contienen se podrán aplicar también mediante mesoterapia.

La mesoterapia es una técnica de tratamiento por inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o sub-cutánea de un producto o varios productos activos, como por ejemplo, micronutrientes, vitaminas y/o ácido hialurónico. Las composiciones se administran según esta técnica mediante inyección en forma de múltiples gotitas de pequeño tamaño a nivel de la epidermis, de la unión dermo-epidérmica y/o de la dermis, con el fin, en especial, de realizar

una cobertura sub-cutánea. La técnica de mesoterapia se describe, en especial, en la obra "Traité de mesothérapie" ("Tratado de mesoterapia") de Jacques LE COZ, editado por Masson, 2004.

La mesoterapia realizada sobre el rostro se denomina también mesolift (mesoterapia facial) o, también, con la denominación anglosajona de "mesoglow".

5 Así, otro objeto de la presente invención puede ser un dispositivo, en particular un dispositivo médico, que comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido previamente en esta memoria, estando adaptado el dispositivo a una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o sub-cutánea. Dicho monosacárido está preferiblemente asociado con una disolución estéril. Dicho dispositivo puede comprender al menos otro compuesto, como al menos un producto reabsorbible o no reabsorbible, tales como los mencionados previamente, eventualmente reticulado.

10 Dicho dispositivo puede ser, por ejemplo, una jeringa con una aguja o incluso un dispositivo inyector sin aguja, tal como los utilizados en la técnica de tratamiento conocida con el nombre de mesoterapia. También se puede considerar un kit que comprende un dispositivo, el cual comprende un dispositivo, en particular una jeringa o un dispositivo inyector y al menos un monosacárido tal como se ha definido previamente. Dicho kit puede comprender también una aguja. Dicho dispositivo puede encontrarse listo para su uso, es decir, pre-relleno, o bien debe rellenarse cuando se vaya a utilizar. En este último caso, una composición u otro dispositivo (como una ampolla) comprende dicho monosacárido, eventualmente asociado con al menos otro compuesto activo, como al menos un producto reabsorbible o no reabsorbible, tal como los productos de relleno mencionados anteriormente, eventualmente reticulado.

15 La inyección de monosacárido según la invención se puede realizar simultáneamente a, o antes o después, la aplicación sobre la piel o sus faneras de otra composición cosmética o farmacéutica, preferiblemente dermatológica, que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos otro activo, tal como los citados previamente en el texto.

Leyenda de las figuras

25 Figura 1: Diagrama que esquematiza los resultados obtenidos para la proliferación de los queratinocitos, en presencia de un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en medio con carencia de factores de crecimiento, y con adición de diferentes concentraciones de L-ramnosa indicadas en abcisas. Los valores indicados en el eje de ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas con respecto al testigo.

30 Figura 2: Diagrama que esquematiza los resultados obtenidos para la proliferación de los queratinocitos, en presencia de un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en medio con carencia de factores de crecimiento, y con adición de diferentes concentraciones de D-manosa indicadas en abcisas. Los valores indicados en el eje de ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas con respecto al testigo.

35 Figura 3: Diagrama que representa el número de fibroblastos medidos entre una piel reconstruida completa testigo no tratada, a la izquierda, y una piel reconstruida completa tratada con 5 mM de ramnosa, a la derecha. Los fibroblastos se cuentan en diferentes estadios del tratamiento. Así, para cada tipo de piel, la columna de la izquierda corresponde al recuento efectuado a las 48 h y la columna de la derecha corresponde al recuento efectuado a las 120 h del tratamiento.

40 Figura 4: Fotografías de corte en congelación de piel reconstruida de 7 μ M de espesor. El nivel de fluorescencia se materializa mediante las manchas blancas de la imagen en blanco y negro y 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 1 mM de ramnosa.

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

Ejemplos

Ejemplo 1: Proliferación de los queratinocitos

45 Protocolo

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

La proliferación de los queratinocitos se mide por medio de tres marcadores en la misma población celular: la tasa de ADN que es proporcional al número de células (sonda Cyquant); la tasa de lípidos polares constitutivos de

membranas celulares (sonda rojo Nilo) y la respiración mitocondrial, que refleja el metabolismo celular general (sonda XTT).

Resultados

Los resultados se dan en las figuras 1 y 2.

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

Esta activación de la proliferación celular por los dos compuestos se manifiesta por una tasa de ADN (Cyquant), una tasa de lípidos polares (señal rojo Nilo) y una respiración mitocondrial (señal XTT) significativamente aumentadas cuando los monosacáridos se evalúan a 1mM. A 500 µM, las dos moléculas presentan ya una cierta eficacia. Por lo tanto, los dos monosacáridos, manosa y ramnosa, ejercen una influencia sobre la proliferación de los queratinocitos. Activan la proliferación de los queratinocitos cultivados en un medio empobrecido en factor de crecimiento, lo que se manifiesta a través de un número de células más importante que el de un testigo de comparación no tratado.

15 La ramnosa y la manosa presentan, en consecuencia, una eficacia anti-envejecimiento interesante al amplificar la renovación epidérmica y al luchar contra la atrofia epidérmica ligada al envejecimiento.

Ejemplo 2: Proliferación de los fibroblastos

Protocolo

Se ha estudiado la ramnosa sobre un modelo de piel reconstruida completa a fin de medir su eficacia anti-envejecimiento a nivel del compartimento dérmico.

- 20 En breve, el modelo de piel reconstruida utilizado es el descrito por Bell et al. (*Bell, E., et al., The reconstitution of living skin, ("La reconstitución de piel viva"), J. Invest. Dermatol., 1983, jul 81*): contiene un equivalente dérmico sobre el cual se reconstruye una epidermis pluri-estratificada; el equivalente dérmico se fabrica a partir de colágeno ácido soluble, de un medio de cultivo que contiene suero y de fibroblastos humanos normales adultos. Tras 5 días de retracción, este equivalente se siembra con queratinocitos y luego se cultiva durante 6 días en inmersión y 7 días en emersión, con el fin de obtener una epidermis pluri-estratificada y diferenciada que presenta una capa córnea.

25 La piel reconstruida se trata con ramnosa a una concentración de 5 mM durante 2 días y 5 días en el medio de cultivo; al final del tratamiento, las pieles reconstruidas se incluyen en Tissue Tek con el fin de obtener cortes congelados de 7 µM de espesor en el criostato. Los cortes realizados se marcan a continuación con yoduro de propidio para marcar el ADN de los núcleos de los fibroblastos de cara a su recuento. Se realizan tres cortes en congelación aleatoriamente en cada piel reconstruida; en cada corte, se analizan dos campos microscópicos (objetivo x25) en microscopía de fluorescencia y se fotografían. De este modo, el recuento de los fibroblastos dérmicos se realiza para cada piel reconstruida sobre 6 imágenes en total que representan los 6 campos microscópicos considerados. Se compara el número de fibroblastos dérmicos entre la piel testigo y la tratada con la ramnosa en los dos tiempos de la cinética.

Resultados

35 Los resultados se dan en la figura 3.

Se ha constatado que la ramnosa induce la estimulación del crecimiento de los fibroblastos dérmicos de la piel reconstruida a partir de las 48 del tratamiento, estimulación confirmada a las 120 h de tratamiento, con entre un 30 y un 35 % de células de más (véase la figura 3). Se ha de notar que esta estimulación se acompaña de una estimulación de la síntesis de procolágeno 1 a 5 mM, así como a 1 mM, lo que puede asimismo ser resultado del incremento del número de fibroblastos responsable de la secreción de esta proteína mayor de la matriz extracelular.

40 Estos dos efectos completan la actividad anti-envejecimiento de la ramnosa, ya medido sobre el compartimento epidérmico, viniendo a estimular la proliferación y el metabolismo del fibroblasto, célula más importante del compartimento dérmico.

Ejemplo 3: síntesis de procolágeno 1

45 Se ha procedido de la misma manera sobre otras series de cortes en congelación a la detección clásica por inmunofluorescencia indirecta del procolágeno de tipo I a nivel de la dermis de la piel reconstruida (anticuerpo anti procoll 1 (*MAB 1912 Millipore*) + conjugado acoplado a FITC (*112-095-068 Jackson Immunoresearch*)). Con el fin de orientarse bien en el seno de la arquitectura cutánea cuando se realiza el examen arquitectónico de los cortes, los núcleos celulares de los queratinocitos y de los fibroblastos se localizan gracias a su marcado con yoduro de propidio, como se ha descrito previamente. Se realizan tres cortes a congelación aleatoriamente sobre cada piel reconstruida y, sobre cada corte, se analizan dos campos microscópicos (objetivo x25) en microscopía de

fluorescencia y se fotografan. Los niveles de fluorescencia proporcionales a la cantidad de procolágeno de tipo 1 se comparan entre la piel testigo y la piel tratada con la ramnosa.

5 En la imagen 1, figura 4, correspondiente a un corte de la piel reconstruida testigo a 120 h de cultivo, la presencia del procolágeno de tipo 1 sintetizado por los fibroblastos dérmicos se materializa por la fluorescencia verde situada en la parte inferior de la imagen. Se adivina en la parte superior de la imagen la parte basal de la epidermis, tejido muy celular, visualizable por los numerosos núcleos de los queratinocitos. Asimismo, se visualiza en la dermis, tejido mucho menos celular, la distribución aleatoria de los fibroblastos en el seno de la matriz extracelular dérmica.

10 En la imagen 2, figura 4, que corresponde por ejemplo a un corte de la piel reconstruida tratada con ramnosa a 1 mM durante 120 horas, se constata un neto aumento de la fluorescencia verde en comparación con la observada para la piel testigo (imagen 1) así como una distribución de la señal fluorescente que materializa bien el aspecto fibrilar del procolágeno de tipo I neosintetizado. Este aumento de la fluorescencia general indica que el tratamiento por ramnosa ha estimulado fuertemente la síntesis del procolágeno de tipo I por los fibroblastos.

15 Estos resultados muestran bien la capacidad de la ramnosa para 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.

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

Ejemplo 4: composiciones cosméticas

20 - composición A

Cremas de regeneración epidérmica y dérmica: emulsión aceite en agua	Composición A
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00 %
Ciclohexasiloxano	5,0 %
Glicerina	1,70 %
Alcohol estearílico	0,30 %
Estearato de glicerilo / PEG-100 estearato	0,70 %
Tartrato de miristilo / alcohol cetearílico / C12 – 15 pareth 7 / PPG-25 laureth-25	0,50 %
Goma xantana	0,20 %
Ramnosa	5 %
Conservantes	0,50 %
Agua	csp 100

- composición B

Cremas de regeneración epidérmica: emulsión aceite en agua	Composición B
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00 %
Ciclohexasiloxano	5,0 %
Glicerina	1,70 %

ES 2 595 754 T3

Alcohol estearílico	0,30 %
Estearato de glicerilo / PEG-100 estearato	0,70 %
Tartrato de miristilo / alcohol cetearílico / C12 – 15 pareth 7 / PPG-25 laureth-25	0,50 %
Goma xantana	0,20 %
Manosa	5 %
Conservantes	0,50 %
Agua	csp 100

- composición C

Crema de día anti-envejecimiento para el rostro

Fase A1:

5	- Diestearato de sacarosa comercializado por la empresa STEARINERIE DUBOIS	1,75 %
	- Estearato de sorbitano oxietileno con 4 moles de óxido de etileno, comercializado por la empresa ICI con la denominación "TWEEN 61"	1,15 %
	- Ácido esteárico	0,75 %
	- heptanoato de estearilo	4,00 %
10	- Vaselina codex	1,50 %
	- Aceite de aguacate	3,20 %
	- Aceite de jojoba	3,00 %
	- Aceite de silicona volátil	2,70 %
	- Acetato de vitamina E	1,00 %
15	- Glicéridos de vitamina F	3,00 %

Fase A2:

	- Goma de silicona comercializada por DOW CORNING con el nombre "Q2 1403 Fluid"	3,00 %
	- Propilparaben	0,2 %
	- Perfume	0,3 %

20

Fase B:

	- Glicerina	3,00 %
	- Hidroxiprolina	1,00 %
	- D-pantenol	1,00 %
25	- Trietanolamina	0,35 %
	- Ramnosa	3,00 %
	- Metilparaben	0,3 %
	- Agua desmineralizada	csp 100 %

Fase C:

ES 2 595 754 T3

- Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant) 1 %
 - composición D

Nano-emulsión anti-envejecimiento para el rostro y el cuerpo

Fase aceitosa:

- 5 - Nikkol DGMS (monoestearato de diglicerilo) (empresa Nikko) 4 %
- Sal disódica del ácido N-estearoil-L-glutámico (Acylglutamate HS21 de la Empresa AJINOMOTO) 0,5 %
- Aceite de jojoba (peso molecular de aproximadamente 900) 6 %
- Aceite de silicona volátil 6 %
- 10 - Estearato de isocetilo (Peso molecular = 508) 6 %

Fase acuosa:

- Glicerina 5 %
- Dipropilenglicol 10 %
- Agua 55 %
- 15 - Manosa 4 %

Se obtiene una nano-emulsión transparente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética de al menos un monosacárido para disminuir o prevenir el adelgazamiento de la dermis, la piel blanda y/o la piel adelgazada, en la cual el monosacárido se escoge entre la ramnosa, la manosa y sus mezclas y en la cual el monosacárido está en forma de monómero.
2. Utilización según la reivindicación precedente, para disminuir o prevenir la degradación de las fibras de colágeno.
3. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para mantener y/o reforzar la dermis, para mantener la integridad y/o el espesor de las diferentes capas de la piel, a saber, la dermis y la epidermis.
- 10 4. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para aumentar la proliferación de los fibroblastos.
5. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para estimular la síntesis de colágeno.
- 15 6. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el monosacárido es una mezcla de ramnosa y de manosa.

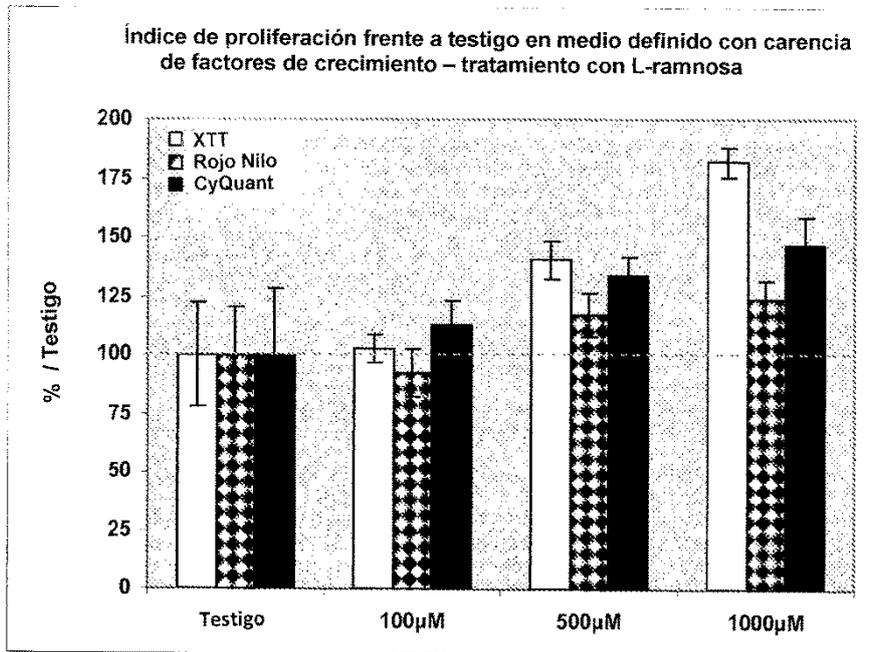


FIGURA 1

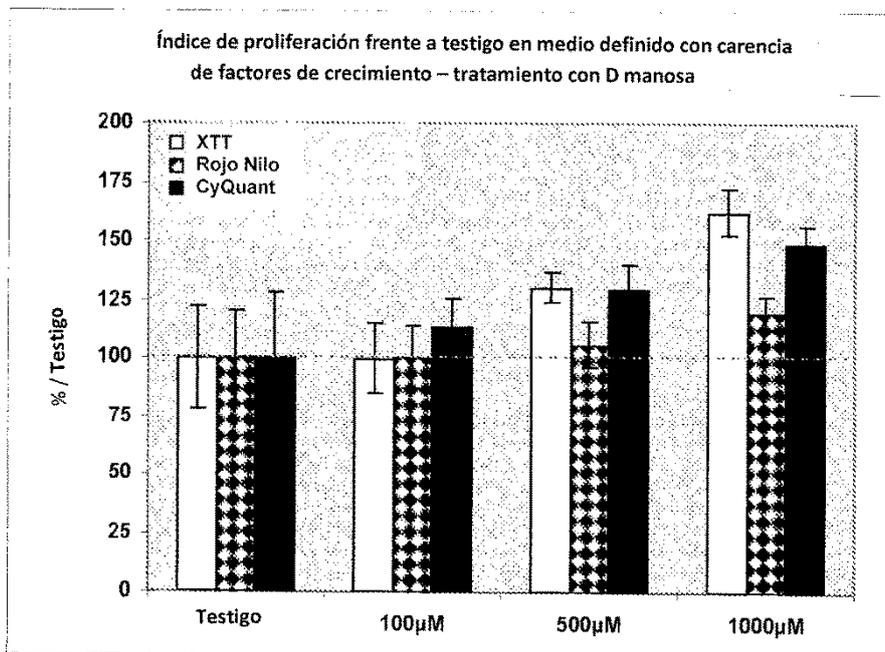


FIGURA 2

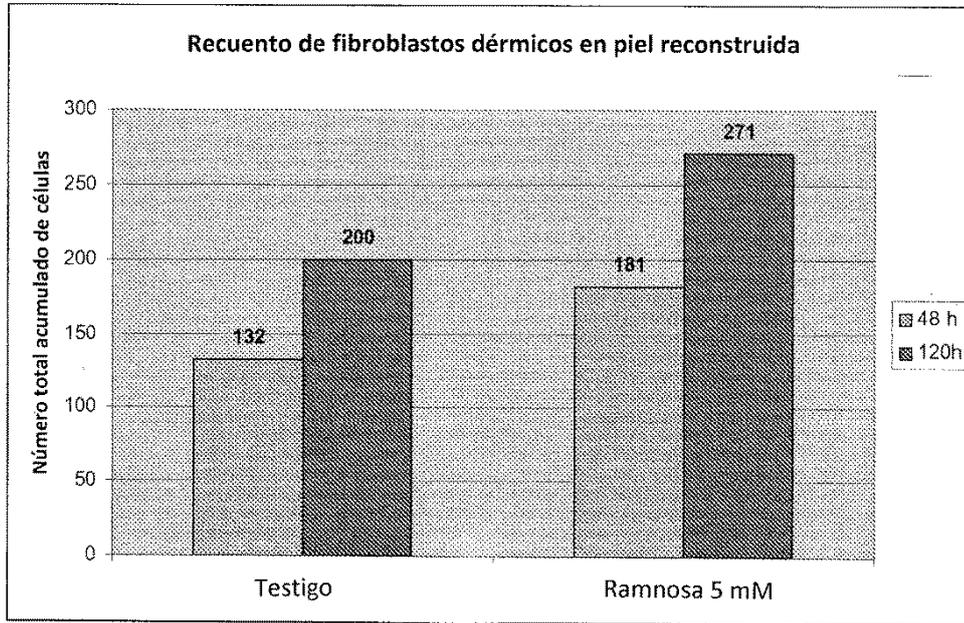


FIGURA 3

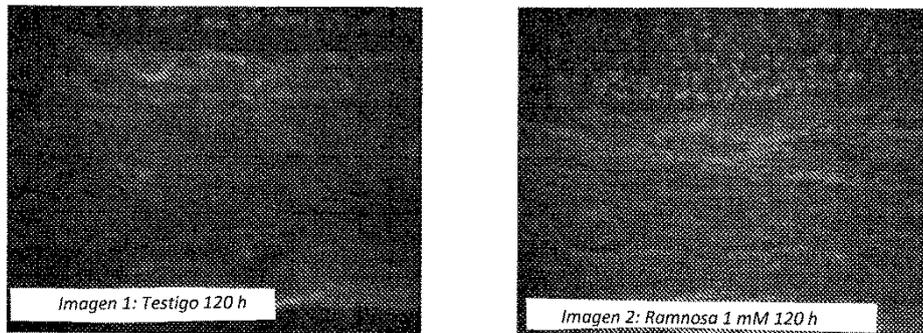


FIGURA 4