

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 580**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/60 (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 09181014 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2204154**

54 Título: **Combinación de monosacáridos y adenosina y su uso en cosmética**

30 Prioridad:

30.12.2008 FR 0859151
15.01.2009 US 144756 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LABOUREAU, JULIEN;
SIMONNET, JEAN-THIERRY y
PORTES, PASCAL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 580 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

Combinación de monosacáridos y adenosina y su uso en cosmética

5 La presente invención se refiere a una composición en especial cosmética y/o dermatológica, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable, la combinación de al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla, y de al menos un compuesto adicional seleccionado de la adenosina, uno de sus análogos y su mezcla.

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

15 La epidermis es un epitelio escamoso estratificado queratinizado constituido por 90% de 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 se produce la descamación.

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

20 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento alimentador. Esta constituida principalmente de fibroblastos y de una matriz extracelular compuesta mayoritariamente de colágeno, elastina y una sustancia, llamada sustancia fundamental. Sus componentes son sintetizados por los fibroblastos. La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermoepidérmica. Es una región compleja de un espesor de aproximadamente 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 colágenos y clasificados de I a XX. Los colágenos presentes mayoritariamente en el conjunto de la dermis son los colágenos de tipo I y III que forman la matriz extracelular del conjunto de la dermis (son estos colágenos los que constituyen 70-80% del peso seco de la dermis). Además, los colágenos no son todos sintetizados por los mismos tipos de células, los colágenos de tipo 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 forma por determinadas citoquinas, en efecto, el TNF alfa y la leucorregulina estimulan el colágeno VII y regulan de forma negativa el colágeno I. Por último, todas las moléculas de colágeno son variantes de un precursor común que es la cadena alfa del procolágeno.

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

40 Además, algunos factores ambientales como el tabaquismo y sobre todo la exposición a los rayos del sol, lo aceleran. La piel tiene así un aspecto mucho más envejecido en las zonas expuestas al sol como el dorso de las manos o la cara. Así, estos otros factores tienen también un impacto negativo sobre el colágeno natural de la piel.

45 En consecuencia, teniendo en cuenta la importante función del colágeno a nivel de la integridad de la piel y su resistencia a las agresiones externas de tipo mecánico, la estimulación de la síntesis de estos colágenos, y en particular del colágeno de tipo I, aparecen como un medio eficaz para paliar los signos de envejecimiento cutáneo. A lo largo del envejecimiento cronológico y/o actínico, la epidermis sufre igualmente numerosas modificaciones y degradaciones que, con la edad, se traducen en una alteración del microrrelieve, una alteración de la función de barrera de la piel, una aparición de arrugas y pequeñas arrugas, una alteración de las propiedades mecánicas de la piel, en especial una falta de elasticidad de la piel, y una pérdida de luminosidad de la tez.

50 Las líneas de expresión son el resultado de mecanismos diferentes de los que generan las arrugas debido al envejecimiento. Precisamente son producidas por el efecto de tensión ejercido en la piel por los músculos faciales que permiten los gestos. Según la forma de la cara, la frecuencia de los gestos y los posibles tics, pueden aparecer desde la infancia. Las líneas de expresión se caracterizan por la presencia de surcos alrededor de los orificios que constituyen la nariz (surcos nasogenianos), la boca (arrugas peribucales y las arrugas llamadas arrugas de la amargura) y los ojos (arrugas de las patas de gallo), alrededor de las cuales se sitúan los músculos faciales, así como entre las cejas (arrugas del entrecejo o de león) y en la frente.

55 Hasta ahora, los únicos medios usados habitualmente para actuar sobre las líneas de expresión son, por una parte, la toxina botulínica que se inyecta en especial en las arrugas del entrecejo (véase, J.D. Carruters eta I., *J. Dermatol.*

Surg. Oncol., 1992, 18, pág. 17-21) y por otra parte implantes desagradables basados en colágeno, ácido hialurónico o poli(ácido láctico).

5 Se comprende, por lo tanto, la importancia de poder disponer de composiciones cuyos efectos se dirijan a regenerar el tejido de la piel mediante un aumento de la proliferación de queratinocitos, una estimulación de la proliferación y/o del metabolismo de fibroblastos, en especial con una estimulación de la síntesis de los procolágenos y colágenos; y también a luchar contra las contracciones cutáneas responsables de la formación de las líneas de expresión.

10 Se conoce de la bibliografía el uso de agentes tales como el retinol que favorecen la proliferación de queratinocitos y 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 una serie de desventajas cuando se usa en una composición cosmética. En efecto, tiene una estabilidad débil frente a la oxidación y genera efectos secundarios indeseables para los consumidores, tales como, en especial, la irritación de la piel. Por lo tanto es necesario 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.

15 Los autores de la invención han descubierto, de forma sorprendente e inesperada, que la combinación de al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla, y de al menos un compuesto adicional seleccionado de la adenosina, uno de sus análogos o sus mezclas, produce una acción complementaria a la vez sobre el microrrelieve de la piel, permitiendo en especial luchar contra la formación de las líneas de expresión, y también sobre la estimulación de la regeneración de la dermis y/o de la epidermis estimulando el metabolismo y el procedimiento de renovación epidérmica, lo que produce una disminución de la aparición de signos de
20 cronoenvejecimiento y de fotoenvejecimiento. De este modo, la combinación según la invención provoca una relajación, una desconstrucción y una disminución de la diferenciación de las células contráctiles dérmicas implicadas en la creación de las líneas de expresión, en especial de los fibroblastos situados a lo largo de las líneas de tensión creadas por efecto de las contracciones de los músculos faciales. La combinación según la invención permite también estimular de forma sinérgica la producción de procolágeno de tipo I por los fibroblastos dérmicos.

25 Los autores de la invención han demostrado, de hecho, la activación de la proliferación de queratinocitos y de fibroblastos y la estimulación de la síntesis del procolágeno I por la manosa y ramnosa. El uso de composiciones que los contienen permite así contrarrestar los signos del envejecimiento cutáneo, y en especial de la atrofia epidérmica y/o dérmica ligada al envejecimiento.

30 El uso de estos monosacáridos hasta ahora era desconocido para los efectos biológicos directos expuestos antes. La solicitud WO 2007/128939 menciona, sin embargo, una actividad antiedad obtenida por un efecto biomecánico de un agente tensor en combinación con compuestos sacáridos, que permiten aumentar la expresión de mecanorreceptores de células de la piel. Este aumento de expresión de mecanorreceptores se describe como que aumenta la sensibilización de las células de la piel para responder a los efectos de los tensores. Igualmente, la solicitud FR2900572 describe el uso conjunto de una composición cosmética que comprende compuestos sacáridos
35 y de un dispositivo dirigido a aplicar tensiones mecánicas sobre la piel, con el fin de mejorar la homeostasia. Como se ha descrito previamente, se trata de la combinación de una acción biológica y una acción mecánica, estando destinada esta última a estirar y tensar la piel.

40 La solicitud WO 2005/063194 describe una base galénica de tolerancia muy alta que comprende en especial manosa o ramnosa. Se especifique que dicha base galénica no puede funcionar más que asociada con un agente activo el cual es solamente el vehículo. Las bases galénicas dérmicas y/o cosméticas descritas se basan esencialmente en la presencia de dos polioles que son el manitol y el xilitol.

45 Por otra parte, la influencia de la adenosina y análogos de la adenosina en la mejora del aspecto de la piel, se describe en las solicitudes EP 1424064 y EP 1428522. En particular, se especifica que la adenosina permite relajar y descontraer las células contráctiles dérmicas que se supone que están implicadas en la creación de las líneas de expresión.

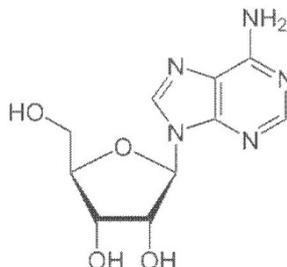
Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición, en especial, cosmética y/o dermatológica, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable, la combinación de al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla, y de al menos un compuesto adicional seleccionado de la adenosina, uno de sus análogos y su mezcla.

50 Los monosacáridos según la invención son, sea en la forma D o en la forma L, la manosa y/o ramnosa, pudiendo ser cada una de las formas el anómero alfa y/o beta. Las formas preferidas según la invención son la D-manosa y la L-ramnosa.

55 La D-manosa está presente en los vegetales, en particular, en algunas frutas entre ellas los arándanos (arándano europeo), o la madera dura (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® y Symrise. En la presente invención, el monosacárido está más específicamente en forma de monómero.

La adenosina, en el sentido de la presente invención, es el nucleósido resultado de la condensación de la adenina con ribosa (en forma de ribofuranosa) por un enlace β -N₉glucósido. La adenosina tiene una función importante en los procesos bioquímicos, tal como la transferencia de energía cuando está, por ejemplo, en forma de trifosfato de adenosina (ATP) y/o de difosfato de adenosina (ADP); así como en la transducción de señales cuando está, por ejemplo, en forma de monofosfato cíclico de adenosina o AMPc.

La adenosina presenta la siguiente fórmula desarrollada:



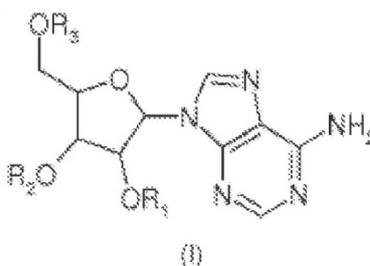
Entre los análogos de adenosina que se pueden usar según la invención, se citan en especial agonistas de los receptores de adenosina y compuestos que aumentan los niveles intra o extracelulares de adenosina.

Los ejemplos de análogos de adenosina comprenden: 2'-desoxiadenosina; 2',3'-isopropilideno-adenosina; toyocamicina; 1-metiladenosina; N-6-metiladenosina; N-óxido de adenosina; 6- metilmercaptapurina-ribósido y 6-4 cloropurina-ribósido.

Otros análogos de adenosina comprenden agonistas de los receptores de adenosina, entre ellos fenilisopropiladenosina ("PIA"), 1-metilisoguanosina, N6-ciclohexiladenosina (CHA), N6-ciclopentiladenosina (CPA), 2-cloro-N6-ciclopentiladenosina, 2-cloroadenosina, N6-feniladenosina, 2-fenilaminoadenosina, MECA, N6-feniladenosina, 2-p-(2-carboxi-etil)fenetil-amino-5'-N-etilcarboxamidoadenosina (CGS-21680), N-etilcarboxamido-adenosina (NECA), 5'-(N-ciclopropil)-carboxamidoadenosina, DPMA (PD 129,944) y metrifudilo.

Entre los análogos de adenosina que aumentan la concentración de adenosina intracelular en la composición según la invención, se prefieren compuestos comprendidos en el grupo formado por eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina ("EHNA") y yodotubercidina.

Los análogos de adenosina pueden ser también compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que:

R1 y R2 iguales indican un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado, o incluso juntos forman, con los átomos de oxígeno a los que están unidos, un radical isopropilideno;

R3 indica:

(i) un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C10, o insaturado C2-C10, o ramificado C3-C10 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2, o

(ii) un grupo -COR4, indicando R4 un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C9, o insaturado C2-C9, o ramificado C3-C9 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2; o

(iii) un grupo éster derivado de la biotina;

R' y R'' indican un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o

ramificado C3-C6 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por al menos un grupo seleccionado de -OZ, -NZZ', -COOZ, indicando Z y Z', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado; y

sus sales, isómeros ópticos y solvatos.

5 Estos compuestos se describen en especial en la solicitud de patente FR 2899584 presentada por l'Oréal.

Un radical hidrocarbonado ventajosamente es un radical alquilo saturado o insaturado, lineal o ramificado. Entre los grupos alquilos convenientes para llevar a cabo la invención, se pueden citar en especial los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, n-hexilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y alilo.

10 Más preferiblemente, se usan compuestos de fórmula (I) para los que: R1 y R2 forman juntos, con los átomos de carbono a los que están unidos, un radical isopropilideno, R3 indica: un grupo -COR4 indicando R4 un radical hidrocarbonado lineal C1-C9; o un grupo éster derivado de la biotina.

La 2',3'-isopropiliden-5'-acetil-adenosina es un compuesto conocido, en especial descrito en la solicitud WO-A-2004/037159 (compuesto 265, página 203) en una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad.

15 Este documento no describe la aplicación de la composición por vía tópica sobre la piel, en especial para tratar las arrugas.

Algunos compuestos de fórmula (I) son conocidos de la técnica anterior y se describen en los siguientes documentos:

- WO-A-2004/037159;

20 - Poppe, L et al.; "Synthesis and characterization of (5'-deoxyadenosin-5'-yl)cobalamin (=adenosylcobalamin) analogs mimicking the transition-state geometry of coenzyme-B12-dependent rearrangements"; *Helvetica Chimica Acta* (1993), 76(6), 2367-83;

25 - Jones, A. S. et al.; "Synthetic analogs of polynucleotides. VII. Syntheses of 5'-O-acryloylnucleosides and copolymers of these with other acryloyl compounds"; *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic* (1971), (19), 3183-7;

- Mornet, D. et al.; "The reaction of myosin with a bromoalkyl analog of adenosine 40 triphosphate"; *FEBS Letters* (1977), 84(2), 362-6; 4 25 30

- Huber Gerhard; "Esters of adenosine with organic and inorganic acids"; *Chem. Ber.* 89, 2853-62 (1956) - ref CA52:2027g.

30 - Takemoto, K. et al; "Nucleic acid analogs: their specific interaction and applicability"; *5 Polymeric Materials Science and Engineering* (1988), 58, 250-3;

- Purkayastha, Bhupesh C.; Bhattacharyya, S. N; "Use of Ca oxalate monohydrate in the investigation of rare earth and thorium activities"; *J. Indian. Chem. Soc.* 34, 427-33 (1957) - ref CA52:2627h;

35 - Peterli, Stefan et al.; "Nitrostyrene derivatives of adenosine 5'-glutarates as selective inhibitors of the epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase"; *Helvetica Chimica Acta* (1992). 75(3), 696-706.

Como compuestos de fórmula (I), se pueden citar en especial los siguientes compuestos: 2',3'-isopropiliden-5'-butanoil-adenosina, 2',3'-isopropiliden-5'-octanoil-adenosina, 2',3'-isopropiliden-5'-biotinoil-adenosina, 2',3'-isopropiliden-5'-etil-adenosina, 2',3'-isopropiliden-5'-octil-adenosina, 2',3'-dimetil-5'-etil-adenosina, 2',3'-dimetil-5'-butanoil-adenosina, o 2',3'-isopropiliden-5'-acetil-adenosina (n° CAS 15888-38-7).

40 Se prefiere la adenosina en la presente invención. Está disponible en especial en el comercio en forma de polvo en la empresa PHARMA WALDHOF.

La presente invención se refiere también al uso de una composición según la invención como la definida previamente, administrada por vía oral, tópica o por inyección cutánea, en especial por el cuidado de la piel y/o del cuero cabelludo.

45 Una composición de acuerdo con la invención como se ha definido previamente, puede ser en especial una composición cosmética para el cuidado capilar, en particular para la estimulación del crecimiento del cabello, la lucha contra la caída del cabello, la ralentización de su caída o el refuerzo del brillo del cabello.

50 La presente invención tiene también por objeto un método de tratamiento, en particular cosmético o terapéutico, para disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus anexos (cabellos, pestañas, uñas,...), por administración a un sujeto, preferiblemente un ser humano, de una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal

5 como se ha definido previamente en combinación con una cantidad eficaz de al menos un compuesto adicional como se ha definido previamente. La invención tiene como objeto, en particular, un procedimiento de tratamiento cosmético de una piel arrugada, en particular de la piel de la cara y/o de la frente, que comprende la aplicación tópica sobre dicha piel, de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, la combinación de una cantidad eficaz de al menos un monosacárido como se ha definido previamente y de una cantidad eficaz de al menos un compuesto adicional como se ha definido previamente.

La composición según la invención está dirigida más en particular a la aplicación sobre las zonas del cuerpo, cara o frente marcadas por arrugas y/o en personas que presentan arrugas.

10 La presente invención se refiere igualmente al uso de las composiciones o de la combinación según la invención, para disminuir y/o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus anexos, en particular para disminuir y/o prevenir las arrugas de la piel.

Las arrugas incluyen las líneas de expresión y las debidas al envejecimiento. Las líneas de expresión se seleccionan preferiblemente de: arrugas de las patas de gallo, surcos nasogenianos, arrugas del entrecejo y arrugas de la frente.

15 La composición o combinación según la invención, permite también estimular la regeneración de las células de la epidermis y la dermis, a nivel de la piel o los anexos, en particular los queratinocitos y los fibroblastos, en especial aumentando su proliferación. Se dispone de un tipo de método, en especial cosmético, eficaz en especial para luchar contra los signos del cronoenvejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

20 Los signos del fotoenvejecimiento corresponden a las degradaciones internas de la piel después de una exposición a los rayos ultravioletas (envejecimiento actínico). Los signos de cronoenvejecimiento corresponden a las degradaciones internas de la piel debidas al envejecimiento intrínseco de los individuos.

Según una forma de realización preferida, el uso según la presente invención está dirigido a mejorar la luminosidad de la tez, disminuir y/o prevenir las características de las arrugas y/o pequeñas arrugas, mejorar y/o disminuir el microrrelieve de la piel y/o alisar la piel y/o mejorar las propiedades mecánicas de la piel y/o relajar o descontraer las células contráctiles dérmicas implicadas en la creación de las líneas de expresión.

25 Según otro aspecto de la invención, el uso de la composición o la combinación según la invención, permite mejorar la densidad de la piel, su firmeza y/o la cohesión de los diferentes compartimentos, en particular la cohesión de la dermis con la epidermis.

30 La presente invención se refiere también al uso de la composición o la combinación según la invención para tratar, de forma preventiva o curativa, las arrugas y/o pequeñas arrugas, la piel marchita, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, el adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel blanda, la piel adelgazada, y/o las degradaciones internas de la piel después de una exposición a los rayos ultravioletas.

La presente invención se refiere también al uso de la composición o la combinación según la invención para relajar la piel y/o distender los rasgos de la piel.

35 Las composiciones o la combinación según la presente invención tienen también el efecto de aumentar la síntesis de los colágenos, preferiblemente el procolágeno I.

La cantidad de los principios activos, seleccionados de los monosacáridos y la adenosina y sus análogos como se ha definido previamente, que se aplica según la invención, depende del efecto cosmético o terapéutico buscado, y por lo tanto puede variar en una gran medida. El experto en la técnica, basado en sus conocimientos generales, puede determinar fácilmente las cantidades adecuadas.

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

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

50 Según una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende la adenosina y/o al menos uno de sus análogos en una cantidad comprendida entre 0,001% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición, y en particular entre 0,01% y 3% en peso, y más en particular entre 0,01% y 1% en peso con respecto al peso total de la composición.

Según otra forma de realización preferida, la composición según la invención comprende la adenosina y/o al menos uno de sus análogos en una cantidad comprendida entre 0,01% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición, y en particular entre 0,01% y 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

Los monosacáridos, así como la adenosina, uno de sus derivados o análogos, presentes en la composición definida anteriormente, son agentes activos de la composición.

5 Por agente activo o principio activo en el sentido de la presente invención, se entiende más específicamente una composición que cuando se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, tiene una función biológica directa sobre el organismo, en particular sobre la piel o sus anexos, en particular sin mejorar el efecto biológico o mecánico de otro compuesto presente en la composición según la invención.

De forma preferida, la composición según la invención comprende, además, al menos una sal de magnesio y al menos una sal de potasio.

10 La combinación de la adenosina con una sal de magnesio y una sal de potasio se ha descrito en la solicitud de patente EP1428522.

Como sales de magnesio y de potasio, se pueden citar las sales orgánicas e inorgánicas de estos metales.

15 Los ejemplos de sales orgánicas de magnesio y de potasio comprenden las sales formadas a partir de un contranión seleccionado de: un anión citrato, oxalato, acetato, gluconato, lactato, tartrato, maleato, benzoato, propionato, salicilato, ascorbato, formiato, succinato, folinato, aspartato, ftalato, oleato, palmitato, estearato, laurilsulfato, lanolato, miristato, behenato, caseinato, ciclamato, pantotenato, poliaminopolicarboxilato, tioglicolato, laurato, ricinoleato, pidolato, sorbato o glicirricinato.

20 Los ejemplos de sales inorgánicas de magnesio y potasio comprenden las sales formadas a partir de un contranión seleccionado de: un anión nitrato, sulfato, halogenuro, carbonato, bicarbonato, hidróxido, peróxido, nitruro, sulfuro, bisulfato, persulfato, glicerofosfato, hipofosfato o borato. Se prefieren el sulfato de magnesio y el glicirricinato de dipotasio para un uso en la presente invención.

Las cantidades de adenosina y de sales que se pueden introducir en la composición según la invención, varían en una gran medida en función del efecto buscado. A modo de ejemplo, la sal de magnesio puede representar de 0,001 a 1% y preferiblemente de 0,01 a 0,1% del peso total de la composición. La sal de potasio puede representar de 0,001 a 1%, y preferiblemente de 0,01 a 0,1% del peso total de la composición.

25 La presente invención se refiere, en especial, a una de las composiciones definidas previamente, adaptadas para una administración tópica sobre la piel o sus anexos, una administración oral o una inyección cutánea.

La presente invención se refiere también a una composición según la invención, adaptada para una administración tópica, ventajosamente en forma de una crema, un gel, una loción, una leche, un aceite, un ungüento, una cera, una espuma, una pasta, un suero, una pomada o un champú.

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

35 De forma general, el medio en el que están comprendidos los principios activos de la composición como se han definido previamente, es un medio fisiológicamente aceptable, en particular un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable, y puede ser anhidro o acuoso. Puede comprender así una fase acuosa y/o una fase grasa.

40 El medio fisiológicamente aceptable en el que se pueden usar 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, los puede seleccionar el experto en la técnica basándose en sus conocimientos generales, en función del tipo de composición buscada.

45 Cuando la composición es una composición dirigida a una administración tópica, se puede presentar ventajosamente en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, emulsiones de aceite en agua (Ac/Ag) o de agua en aceite (Ag/Ac) o múltiples (triple: (Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac), nanoemulsiones, en particular nanoemulsiones de Ac/Ag, en las que el tamaño de las gotas es inferior a 100 nm, geles acuosos, o dispersiones de una fase de grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, pudiendo ser estas esférulas nanopartículas poliméricas tales como nanoesferas y nanocápsulas o vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas).

Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

50 Además, las composiciones que se pueden usar según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Se pueden aplicar opcionalmente sobre la piel en forma de un aerosol. También se pueden presentar en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra.

Para una aplicación local sobre el cabello o el cuero cabelludo, la composición puede estar en forma de soluciones acuosas, o alcohólicas o hidroalcohólicas; en forma de cremas, geles, emulsiones, espumas; en forma de

composiciones para aerosol que comprenden también un agente propulsor bajo presión.

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

5 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de aproximadamente 5% a 80% en peso, y preferiblemente de aproximadamente 2% a 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, ceras, emulsionantes y coemulsionantes usados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los usados clásicamente en el campo de la cosmética. El emulsionante y coemulsionante 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 con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede contener además vesículas lipídicas.

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

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

15 Puede comprender, en especial, materias grasas tales como ceras, compuestos pastosos, alcoholes grasos, ácidos grasos. La fase oleosa contiene al menos un aceite, más en particular al menos un aceite cosmético. Se entiende por "aceite" una materia grasa líquida a temperatura ambiente (25°C).

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

- aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;

20 - aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos que constan de 4 a 10 átomos de carbono, como los triglicéridos de ácidos heptanoico u octanoico o también, por ejemplo, aceites de girasol, maíz, soja, calabaza, semillas de uva, sésamo, avellana, albaricoque, macadamia, arara, cilantro, aceite de ricino, aguacate, triglicéridos de ácidos caprílico/cáprico como los comercializados por la empresa Stearineries Dubois o los comercializados bajo la denominación Miglyol 810, 812 y 818 por la empresa Dynamit Nobel, aceite de jojoba, aceite de manteca de karité, caprililglicol;

25 - ésteres y éteres de síntesis, en especial de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en los que R1 representa el resto de un ácido graso o de un alcohol graso que consta 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 hidroxilados como el lactato de isoestearilo, hidroxiestearato de octilo, hidroxiestearato de octildodecilo, malato de diisoestearilo, citrato de triisocetilo, heptanoatos, octanoatos, decanoatos de alcoholes grasos, ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilenglicol, diheptanoato de neopentilglicol y diisononanoato de dietilenglicol, y ésteres de pentaeritritilo, lauroil-sarcosinato de isopropilo, en especial vendidos con el nombre comercial Eldew SL 205 de la empresa Ajinomoto;

35 - hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, como aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, vaselina, polidecenos, isohexadecano, isododecano, poliisobuteno hidrogenado tal como aceite de Parleam, la mezcla de n-undecano (C11) y de n-tridecano (C13) comercializado con la referencia de CETIOL UT por la empresa Cognis;

- aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento JP-A-2-295912;

40 - aceites de silicona como los polidimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no, de 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 ciclopentadimetilsiloxano; polidimetilsiloxanos que contienen 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 feniltrimeticonas, fenildimeticonas, 45 feniltrimetilsiloxidifenil-siloxanos, difenil-dimeticonas, difenilmetildifenil-trisiloxanos, 2-feniletiltrimetil-siloxisilicatos, y polimetilfenilsiloxanos;

- sus mezclas.

50 Se entiende por "aceite hidrocarbonado" en la lista de los aceites citados antes, cualquier aceite que conste mayoritariamente de carbono e hidrógeno, y opcionalmente de grupos éster, éter, fluorado, ácido carboxílico y/o alcohol.

Las otras materias grasas que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, ácidos grasos que constan de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, ácido láurico, ácido palmítico y ácido oleico, ceras como la lanolina, la cera de abeja, cera de carnauba o candelilla, ceras de parafina, de lignito o ceras microcristalinas, cerasina u ozoquerita, ceras sintéticas como ceras de polietileno, ceras de Fischer-Tropsch; resinas

de silicona, tales como trifluometil-alkil-C1-4-dimeticona y trifluoropropildimeticona; y elastómeros de silicona como los productos comercializados bajo las denominaciones "KSG" por la empresa Shin-Etsu, bajo las denominaciones "Trefil", "BY29" o "EPSX" por la empresa Dow Corning o bajo las denominaciones "Gransil" por la empresa Grant Industries.

- 5 Estas materias las puede seleccionar de forma variada el experto en la técnica, con el fin de preparar una composición que tenga las propiedades, por ejemplo de consistencia y textura, deseadas.

Las emulsiones contienen en general, al menos un emulsionante seleccionado de emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, usados solos o mezclados, y opcionalmente un coemulsionante. Los emulsionantes se seleccionan de forma adecuada según la emulsión que se vaya a obtener (Ag/Ac o Ac/Ag). El emulsionante y coemulsionante en general 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 con respecto al peso total de la composición.

Para las emulsiones de Ag/Ac, se pueden citar por ejemplo como emulsionantes copolios de dimeticona, tales como la mezcla de ciclometicona y copoliol de dimeticona, vendidos bajo la denominación "DC 5225 C" por la empresa Dow Corning, y los copolios de alquildimeticona tales como el copoliol de laurilmeticona bajo la denominación "Dow Corning 5200 Formulation Aid" por la empresa Dow Corning, et y el copoliol de cetil-dimeticona bajo la denominación "Abil EM 90®" por la empresa Goldschmidt. Se puede usar también como tensioactivo emulsiones de Ag/Ac, un organopolisiloxano sólido elastómero reticulado que contiene al menos un grupo oxialquilenado, tal como los obtenidos según el modo de operación de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento US-A-5.412.004 y de los ejemplos del documento US-A-5.811.487, en especial el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A- 5.412.004, y como los comercializados con la referencia KSG 21 por la empresa Shin Etsu.

Para las emulsiones de Ac/Ag, se pueden citar por ejemplo como emulsionantes, emulsionantes no iónicos tales como los ésteres de ácidos grasos y glicerol oxialquilenados (más en particular polioxietilenados); ésteres de ácidos grasos y sorbitán oxialquilenados; ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); éteres de alcoholes grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); 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.

Estas composiciones pueden ser también emulsiones de Ac/Ag estabilizadas por partículas como, por ejemplo, partículas poliméricas descritas en la patente FR2760641, polímeros anfilílicos reticulados o no, tales como los descritos en las solicitudes: FR2853543 y FR2819175.

De forma conocida, la composición cosmética puede contener también adyuvantes habituales en el campo de la cosmética, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, absorbentes de olores y materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las usadas clásicamente en el campo de la cosmética, y varían, por ejemplo, de 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 las esférulas lipídicas.

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

Como gelificantes hidrófilos que se pueden usar en la invención, se pueden citar a modo de ejemplos no limitantes, polímeros carboxivinílicos (carbomer®), copolímeros acrílicos tales como copolímeros de acrilatos/acrilatos de alquilo, poliacrilamidas, polisacáridos tales como hidroxipropilcelulosa, gomas naturales y arcillas, y como gelificantes lipófilos, se pueden citar arcillas modificadas como bentonas, sales metálicas de ácidos grasos como estearatos de aluminio, sílice hidrófoba, etilcelulosa y polietileno.

Las composiciones de la invención pueden contener otros componentes activos hidrófilos o lipófilos. Estos componentes activos se seleccionan en especial de agentes antioxidantes, agentes dermorrelajantes o dermodescontracturantes, agentes antiedad, agentes antiglicación, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos o queratinocitos y/o la diferenciación de queratinocitos, agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, inhibidores de la NO sintasa y agentes que estimulan el metabolismo energético de las células. A continuación se dan listas de estos componentes activos a modo ilustrativo, y no deben considerarse como limitantes de ninguna forma.

Agentes antiedad:

Entre los componentes activos conocidos para luchar contra los signos de envejecimiento, en especial cutáneo, se pueden citar en especial:

la vitamina B3, coenzima Q10 (o ubiquinona), vitamina B9, vitamina E, derivados de la vitamina E tales como el derivado fosfatado, como por ejemplo TPNA® comercializado por la empresa Showa Denko, resveratrol o sus derivados, como por ejemplo, el resveratrate® comercializado por la empresa Estée Lauder, retinol o sus derivados,

y su mezcla.

Agentes antiglicación

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

- 5 Como agentes antiglicación, se pueden citar en especial extractos vegetales de la familia *Ericaceae*, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*, *Vaccinium myrtillus*), por ejemplo los vendidos bajo la denominación "BLUEBERRY HERBASOL EXTRACT PG" por la empresa COSMETOCHEM, ergotioneína y sus derivados, hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como resveratrol y 3,3',5,5'-tetrahidroxiestilbeno (estos agentes antiglicación se describen en las solicitudes FR 2802425, FR 2810548, FR 2796278 y FR 2802420, respectivamente),
- 10 dihidroxiestilbenos y sus derivados, polipéptidos de arginina y de lisina tales como los vendidos bajo la denominación "AMADORINE®" por la empresa SOLABIA, clorhidrato de carcinina (comercializado por Exsymol bajo la denominación "ALISTIN®"), un extracto de *Helianthus annuus* como Antiglyskin® de SILAB, extractos de vino tales como el extracto de vino blanco en polvo sobre soporte de maltodextrina vendido bajo la denominación "Vin blanc deshydrate 2F" por la empresa Givaudan, ácido tióctico (o ácido alfa-lipoico), una mezcla de extracto de
- 15 gayuba y de glucógeno marino como Aglycal LS 8777® de Laboratoires Seribiologiques, un extracto de té negro como Kombuchka® de Sederma y sus mezclas.

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

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

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

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

25

30 - sea sobre la inhibición de la degradación de colágeno, en particular agentes que actúan sobre la inhibición de metaloproteinasas (MMP) tales como, más en particular, las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar: retinoides y derivados, extractos de *Medicago sativa* tales como Vitanol® de Silab, un extracto de *Aphanizomenon flos-aquae* (cianofícea) comercializado bajo la denominación Lanablu® por Atrium Biotechnologies, oligopéptidos y lipopéptidos, lipoaminoácidos, extracto de malta comercializado por la empresa COLETICA bajo la denominación comercial Collalift®; extractos de arándano o romero; licopeno; isoflavonas; sus derivados o los extractos vegetales que las contienen, en particular extractos de soja (comercializado, por ejemplo, por la empresa ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial Flavosterone SB®), trébol rojo, lino, kakkon; extracto de lichí; dipalmitoil-hidroxiprolina comercializada por Seppic bajo el nombre SEPILIFT DPHP®: *Baccharis genistelloides* o *Baccharine* comercializado por SILAB, un extracto de moringa tal como Arganyl LS 9781 ® de Cognis; extracto de salvia descrito en la solicitud FR-A-2812544 de la familia de las labiadas (*salvia officinalis* de la empresa Flacksmann), extracto de rododendro, extracto de arándano, un extracto de *vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud FR-A-2814950.

35

40

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

45

- sea sobre la inhibición de la degradación de la elastina, tales como el extracto peptídico de semillas de *Pisum sativum* comercializado por la empresa LSN bajo la denominación Parelalyst®; heparinoides; y compuestos de N-acilaminoamidas descritos en la solicitud WO 01/94381 tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético, conocido también como N-[N-acetil,N'-(3-trifluorometil)fenil-valilglicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil-trifluorometil-fenil-valilglicina, o un éster de esta con un alcohol C₁-C₆; un extracto de péptidos de arroz tal como Colhibin® de Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como Emblica® de Rona.

50

- sea sobre la síntesis de glucosaminoglucanos, tales como el producto de fermentación de leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la empresa BROOKS bajo la denominación comercial Biomin yogourth®; extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial HSP3®; extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en especial en la empresa SILAB bajo la denominación

55

comercial Firmalift® o en la empresa LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como Laminaïne® de Secma; esencia de Mamaku de Lucas Meyer, un extracto de berro (Odraline® de Silab).

- 5 - sea sobre la síntesis de la fibronectina, tal como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa SEPORGA bajo la denominación comercial GP4G®; extracto de levadura disponible en especial en la empresa ALBAN MULLER bajo la denominación comercial Drieline®; y palmitoil-pentapéptido comercializado por la empresa SEDERMA bajo la denominación comercial Matrixil®.

10 Entre los componentes activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en especial el extracto de lupino comercializado por la empresa SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; extracto de brotes de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la empresa GATTEFOSSE bajo la denominación comercial Gatuline® RC; y extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa SEPORGA bajo la denominación comercial GP4G®; tripéptido de cobre de PROCYTE; un extracto peptídico de *Voandzeia substerranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Serobiologiques bajo la denominación comercial Filladyn LS 9397®.

- 15 Preferiblemente, se usará un componente activo que estimula la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o impide su degradación, seleccionado de los agentes que estimulan la síntesis de glucosaminoglucanos, agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que estimulan la síntesis de fibronectina, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas epidérmicas, y sus mezclas.

20 Todavía más preferiblemente, se usará un componente activo que estimula la síntesis de glucosaminoglucanos, seleccionado de un extracto de alga marrón *Padina pavonica*, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae*, un extracto de *Laminaria ochroleuca*, esencia de Mamaku, un extracto de berro, y sus mezclas.

25 Como componentes activos preferidos que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación, se pueden citar: péptidos de síntesis tales como iamin, biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la empresa SEDERMA; extractos de péptidos vegetales, tales como hidrolizado de soja comercializado por la empresa COLETICA bajo la denominación comercial Phytokine®; péptidos de arroz tales como le Nutriptide® de SILAB, manuronato de metilsilanol tal como Algisium C® comercializado por Exsymol; ácido fólico; un extracto de *Medicago sativa* (alfafa) tal como el comercializado por SILAB bajo la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia bajo la denominación Nuteline C®; arginina; un extracto de *aphanizomenon flos-aquae* (cianofíceas) comercializado bajo la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies, extracto de malta comercializado por la empresa COLETICA bajo la denominación comercial Collalift®, licopeno; un extracto de lichí; un extracto de moringa tal como Arganyl LS 9781® de Cognis; un extracto de *vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud FR-A-2814950; retinol y derivados en particular el palmitato de retinol; extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* comercializado por la empresa LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia bajo la denominación Nuteline C®; ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilaminoacético, llamado también N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil-valilglicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil-trifluorometil-fenil-valilglicina, o un éster de esta con un alcohol C₁-C₆; un extracto de péptidos de arroz tal como Colhibin® de Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como Emblica® de Rona; extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial HSP3®; extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en especial en la empresa SILAB bajo la denominación comercial Firmalift® o en la empresa LSN bajo la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como Laminaïne® de Secma; esencia de Mamaku de Lucas Meyer, extracto de lupina comercializado por la empresa SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; extracto de brotes de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la empresa GATTEFOSSE bajo la denominación comercial Gatuline® RC.

- 45 Agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos o de queratinocitos y/o la diferenciación de queratinocitos

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

Preferiblemente se usará un agente que favorece la proliferación y/o la diferenciación de queratinocitos.

55 Los agentes que estimulan la proliferación de queratinocitos, que se pueden usar en la composición de la invención, comprenden en especial, floriglucinol, extracto de hojas de *hydrangea macrophylla* como Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, un extracto de levadura tal como Stimoderm® de CLR; extracto de *Larrea divaricata* tal como Capislow® de Sederma, mezclas de extractos de papaya, hojas de olivo y de limón tal como Xyleine® de Vincience, extracto de hojas de *hydrangea macrophylla* como Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, retinol y sus ésteres

entre ellos el palmitato de retinilo, extractos de orujo de nuez comercializados por Gattefosse y extractos de *solanum tuberosum* tal como Dermolectine® comercializado por Sederma.

5 Los agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos comprenden, por ejemplo, minerales tales como el calcio; un extracto peptídico de lupina tal como el comercializado por la empresa SILAB bajo la denominación comercial Structurine®; sulfato de beta-sitoesterilo y sodio tal como el comercializado por la empresa SEPORGA bajo la denominación comercial Phytocoehesine®; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la empresa SOLABIA bajo la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Serobiologiques bajo la denominación comercial Filladyn LS 9397®; y lignanos tales como el secoisolariciresinol, retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo.

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

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

Agentes que favorecen la maduración de la envoltura de la cornea

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

Inhibidores de NO sintasas

30 El agente que tiene una acción inhibitoria de la NO sintasa se puede seleccionar de los OPC (oligómeros procianidólicos); extractos vegetales de la especie *Vitis vinifera* comercializados en especial por la empresa Euromed bajo la denominación Leucocyanidines de raisins extra, o también por la empresa Indena bajo la denominación Leucoselect®, o finalmente por la empresa Hansen bajo la denominación Extrait de marc de raisin; extractos vegetales de la especie *Olea europaea* 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 Biologia & Technology bajo la denominación comercial Eurol® BT; extractos de un vegetal de la especie *Ginkgo biloba*, preferiblemente un extracto acuoso seco de esta planta vendido por la empresa Beaufour bajo el nombre comercial Ginkgo biloba extrait standard y sus mezclas.

Agentes que estimulan el metabolismo energético de las células

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

45 La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel dirigido a disminuir o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus anexos (cabello, pestañas, uñas,...) que comprende al menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel al menos una composición como se ha definido previamente.

El procedimiento según la invención comprende más específicamente al menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel que presenta al menos uno de los signos de envejecimiento cutáneo recordados previamente, al menos una composición como se ha definido previamente.

50 Más en particular, comprende al menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel de personas que presentan una piel o una zona de la piel envejecida, arrugada, o blanda y/o flácida o sobre zonas del cuerpo que presentan una pérdida de elasticidad y/o de firmeza y/o de tonicidad, al menos una composición como se ha definido previamente.

55 La composición según la invención se puede aplicar sobre la parte de la piel o de los anexos que se van a tratar, en particular sobre el rostro, cuerpo, cuello, manos, cabello o cuero cabelludo, preferiblemente de forma diaria o varias veces al día. La aplicación se podrá repetir, por ejemplo, todos los días durante un periodo variable según los

efectos deseados, en general, de 3 a 6 semanas, pero se puede prolongar o seguir de forma continua.

Según una alternativa, la composición según la invención se puede administrar por vía inyectable en combinación o no con productos de relleno. En efecto, una de las soluciones elegidas para luchar contra las arrugas y/o la pérdida de volumen de los tejidos blandos es el uso de productos de relleno (o "filler"). Este relleno se puede realizar mediante el uso de productos no reabsorbibles, tales como geles de poliacrilamida o partículas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA). No obstante, estos compuestos pueden producir reacciones de intolerancia de tipo inflamación o hipersensibilidad.

Se favorece el uso de componentes reabsorbibles, tales como proteínas, grasas, colágeno o ácido hialurónico. Pero estos componentes se degradan bastante rápidamente en el organismo, lo que reduce su eficacia. Para remediarlo es necesario, por lo tanto, llevar a cabo una reticulación con más o menos presión de estos componentes. Hasta la fecha, el ácido hialurónico usado en formas farmacéuticas o en dispositivos médicos, se presenta en forma de un gel de hialuronato sódico. El monosacárido según la invención o las composiciones que lo contienen se podrán aplicar igualmente por mesoterapia. La mesoterapia es una técnica de tratamiento por inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea de producto o productos activos, como por ejemplo, micronutrientes, vitaminas y/o ácido hialurónico. Las composiciones se administran según esta técnica por inyección en forma de múltiples gotitas de pequeño tamaño a nivel de la epidermis, de la unión dermoepidérmica y/o la dermis con el fin, en especial, de realizar una cubierta subcutánea. La técnica de la mesoterapia se describe, en especial, en la obra "Traite de mesotherapie" de Jacques LE COZ, edición Masson, 2004. La mesoterapia aplicada sobre el rostro se llama también mesolift, o también con el término anglosajón "mesoglow".

Así, otro objeto de la presente invención puede ser un dispositivo, en particular un dispositivo médico, que comprende una cantidad eficaz de al menos un monosacárido como se ha definido previamente en combinación con una cantidad eficaz de adenosina o uno de sus análogos. Este dispositivo se puede adaptar para una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea. La combinación de componentes activos como se ha definido anteriormente se pone en solución en un medio estéril. Dicho dispositivo puede comprender al menos otro compuesto, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los mencionados anteriormente, opcionalmente reticulados.

Dicho dispositivo puede ser, por ejemplo, una jeringa con una aguja o incluso un dispositivo inyector sin aguja, tal como los usados en la técnica de cuidados conocida con el nombre de mesoterapia. Se puede prever también un kit que comprende un dispositivo, comprendiendo dicho kit un dispositivo, en particular una jeringa o un dispositivo inyector, y al menos la combinación de componentes activos, monosacárido(s) y adenosina o análogo, como se ha definido anteriormente. Dicho kit puede comprender también una aguja. Dicho dispositivo puede estar listo para usar, es decir precargado, o debe ser cargado en el momento de usar. En este último caso, una composición u otro dispositivo (como una ampolla) comprende dicha combinación de componentes activos monosacárido(s) y adenosina o análogo, opcionalmente en combinación con al menos otro compuesto activo, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los productos de relleno mencionados anteriormente, opcionalmente reticulados.

La inyección de la combinación según la invención se puede llevar a cabo simultáneamente, o antes o después de la aplicación sobre la piel o sus anexos de otra composición cosmética o farmacéutica, preferiblemente dermatológica, que comprende, en un soporte fisiológicamente aceptable, al menos otro componente activo, como los citados anteriormente.

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

El recipiente puede tener cualquier forma adaptada. Puede ser en especial en forma de un vial, un tubo, un frasco, un estuche, una caja, un sobre o una carcasa. El elemento de cierre puede ser en forma de un tapón extraíble, una tapa, un sello, una banda desprendible o una cápsula, en especial del tipo que consta de un cuerpo fijado al recipiente y una tapa articulada sobre el cuerpo. Puede ser también en forma de un elemento que asegura el cierre selectivo del recipiente, en especial una bomba, una válvula o una válvula de ventilación.

El recipiente puede estar asociado a un aplicador. El aplicador puede ser en forma de un pincel, tal como el descrito en la patente FR 2722380. El producto puede estar contenido directamente en el recipiente, o indirectamente. A modo de ejemplo, el producto se puede disponer sobre un soporte impregnado, en especial en forma de un toallita o tampón, y disponer (una unidad o varios) en una caja o dentro de un sobre. Dicho soporte que incorpora el producto se describe, por ejemplo, en la solicitud WO 01/03538.

El elemento de cierre puede estar acoplado al recipiente mediante rosca.

Alternativamente, el acoplamiento entre el elemento de cierre y el recipiente se hace de forma distinta al roscado, en especial mediante un mecanismo de bayoneta, mediante trinquete, fijación, soldadura, adherencia o por atracción mecánica. Por "trinquete" se entiende en particular cualquier sistema que implique el paso de un rodete o cordón de materia por deformación elástica de una parte, en especial del elemento de cierre, y después vuelta a la posición no

tensada elásticamente de dicha parte después del paso del rodete o del cordón

El recipiente puede estar hecho, al menos en parte, de un material termoplástico. A modo de ejemplos de materiales termoplásticos, se pueden citar el polipropileno o el polietileno.

5 Alternativamente, el recipiente se puede realizar de material no termoplástico, en especial de vidrio o metal (o aleación).

10 El recipiente puede tener paredes rígidas o paredes deformables, en especial en forma de un tubo o de un vial de tubo. El recipiente puede comprender medios destinados a producir o facilitar la distribución de la composición. A modo de ejemplo, el recipiente puede ser de paredes deformables de forma que produzca la salida de la composición en respuesta a una sobrepresión en el interior del recipiente, cuya sobrepresión es producida por el aplastamiento elástico (o no elástico) de las paredes del recipiente.

El contenido de las patentes o solicitudes de patente citadas previamente se incorporan por referencia en la presente solicitud.

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

15 - una composición A que contiene al menos un compuesto seleccionado de la adenosina, uno de sus análogos y sus mezclas,

- una composición B, acondicionada de forma separada de la composición A, que comprende al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla.

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

La administración de la composición A según la invención se puede realizar de forma simultánea, antes o después, de la administración de la composición B. Como se ha especificado previamente, la administración de la composición A y de la composición B se pueden realizar por vía tópica, oral o por inyección.

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

30 Las composiciones A y B se pueden acondicionar por separado en el interior de dos compartimentos formados bien por dos recipientes distintos, o bien en el interior de un dispositivo unitario. Por "dispositivo unitario" se entiende un dispositivo por el que los dos compartimentos son solidarios uno con otro. Dicho dispositivo se puede obtener por un procedimiento de moldeo de una sola pieza de dos compartimentos, en especial de un material termoplástico. Puede ser resultado también de cualquier ensamblaje, en especial por pegado, soldado u otro trinquete.

Según un primer modo de realización, los dos recipientes son independientes el uno del otro. Dichos recipientes se pueden presentar en varias formas. Puede tratarse en especial de tubos, viales o cartuchos.

35 El uno y/o el otro de los recipientes puede llevar en la parte superior una bomba de accionamiento manual que lleva en la parte superior un pulsador para el accionamiento de la bomba y la distribución de la composición por al menos un orificio de distribución.

Alternativamente, el uno y/o el otro de los recipientes están presurizados, en especial mediante un agente propulsor, en particular un gas propulsor. En este caso, el o los recipientes están equipados con una válvula con un pulsador en la parte superior equipada con una boquilla u otro medio de difusión para la distribución del producto.

40 El propulsor puede estar mezclado con la composición que se va a distribuir o separado, en especial mediante un pistón apto para deslizarse en el interior del recipiente, o por las paredes flexibles de una bolsa interior en la que está dispuesta la composición.

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

45 Alternativamente también, los dos compartimentos están formados de dos compartimentos concéntricos formados en el interior de un tubo, y con una bomba en la parte superior sin recuperación de aire, equipada con un pulsador con uno o dos orificios de distribución. En el interior del tubo está previsto un pistón que remonta en dirección a la bomba a medida que las composiciones se retiran del interior de los recipientes. Dichos modos de distribución se usan en especial para la distribución de pastas dentífricas.

Leyendas de las figuras

50 Figura 1: Diagrama esquemático de los resultados obtenidos para la proliferación de queratinocitos, en presencia de

un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en medio que carece de factores de crecimiento, y con adición de diferentes concentraciones de L-ramnosa que se dan en el eje de abscisas. Los valores dados en el eje de ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas medidas en relación al testigo.

5 Figura 2: Diagrama esquemático de los resultados obtenidos para la proliferación de queratinocitos, en presencia de un testigo, en presencia de diferentes marcadores, en medio que carece de factores de crecimiento, y con adición de diferentes concentraciones de D-manosa que se dan en el eje de abscisas. Los valores dados en el eje de ordenadas corresponden a los porcentajes de células marcadas medidas en relación al testigo.

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

15 Figura 4: fotografías de corte congelado de piel reconstruida de 7 μm de grosor. El nivel de fluorescencia se materializa por las manchas blancas de la foto en blanco y negro, es proporcional a la cantidad de procolágeno de tipo I. A la izquierda se muestra la piel testigo y a la derecha la piel tratada con ramnosa 1 mM.

La invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos que se presentan a modo ilustrativo y no limitante del dominio de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Proliferación de queratinocitos

20 Protocolo

Los queratinocitos (línea HaCat) se cultivan en dos condiciones: medio de cultivo definido completo (condiciones de referencia) y medio de cultivo que carece de factores de crecimiento). Este medio exento implica un retraso controlado de la proliferación celular. En estas condiciones, se pueden medir los efectos de los compuestos, capaces de compensar la carencia de factores de crecimiento del medio de cultivo y por lo tanto de reanudar la multiplicación celular y/o estimular su metabolismo.

25 La proliferación de queratinocitos se mide mediante tres marcadores en la misma población celular: la proporción de ADN que es proporcional al número de células (sonda Cyquant), la proporción de lípidos polares constituyentes de membranas celulares (sonda rojo Nilo) y la respiración mitocondrial, que refleja el metabolismo celular general (sonda XTT).

30 Resultados

Los resultados se dan en las figuras 1 y 2.

Los dos monosacáridos ramnosa y manosa demostraron su capacidad para activar la proliferación de queratinocitos, cuando estos son cultivados en medio empobrecido en factores de crecimiento, condiciones de cultivo que retrasan significativamente su crecimiento celular.

35 Esta activación de la proliferación celular por los dos compuestos se pone de manifiesto por un mayor número de células con respecto al testigo no tratado.

Este mayor número de células se materializa por una proporción de ADN (Cyquant), una proporción de lípidos polares (señal de rojo Nilo) y una respiración mitocondrial (señal XTT) significativamente mayores cuando los monosacáridos se evalúan con 1 mM. Con 500 μM , las dos moléculas ya presentan eficacia.

40 Por lo tanto, los dos monosacáridos manosa y ramnosa ejercen una influencia en la proliferación de queratinocitos. Activan la proliferación de queratinocitos cultivados en medio empobrecido en factor de crecimiento, lo que se pone de manifiesto por el mayor número de células con respecto al testigo no tratado.

La ramnosa y manosa presentan por lo tanto una eficacia antiedad interesante favoreciendo la renovación epidérmica y luchando contra la atrofia epidérmica asociada al envejecimiento.

45 Ejemplo 2: Proliferación de fibroblastos

Protocolo

La ramnosa se ha estudiado en un modelo de piel reconstruida completa con el fin de medir su eficacia antiedad a nivel del compartimento dérmico.

50 Brevemente, el modelo de piel reconstruida es el descrito por Bell et al, (Bell E. et al, *The reconstitution of living skin*, *J. Invest. Dermatol.*, 1983, Jul;81): implica un equivalente dérmico sobre el que se reconstruye una epidermis

pluriestratificada; el equivalente dérmico se fabrica a partir de colágeno ácido soluble, medio de cultivo que contiene suero y fibroblastos humanos normales adultos. Después de 5 días de retracción, este equivalente se siembra con queratinocitos y después se cultiva durante 6 días en inmersión y 7 días en emersión con el fin de obtener una epidermis pluriestratificada y diferenciada que presenta una capa córnea.

- 5 La piel reconstruida se trata con ramnosa 5 mM durante 2 días y 5 días en el medio de cultivo; después del tratamiento, las pieles reconstruidas se introducen en el dispositivo Tissue Tek con el fin de hacer cortes congelados de 7 µm de grosor en el criostato. Los cortes realizados después se marcan con yoduro de propidio para marcar el ADN de los núcleos de los fibroblastos para realizar el recuento. Se llevan a cabo 3 cortes congelados aleatoriamente en cada piel reconstruida; en cada corte, se analizan 2 campos microscópicos (objetivo x25) por
- 10 microscopía de fluorescencia y se fotografian. El recuento de fibroblastos dérmicos se realiza después en cada piel reconstruida en 6 imágenes que representan en total los 6 campos microscópicos considerados. Se compara el número de fibroblastos dérmicos entre la piel testigo y la tratada con ramnosa en los dos tiempos de la cinética.

Resultados

Los resultados se dan en la figura 3.

- 15 Se ha constatado que la ramnosa induce la estimulación del crecimiento de fibroblastos dérmicos de la piel reconstruida después de 48 horas de tratamiento, estimulación confirmada a las 120 h de tratamiento, con entre 30 y 35% más de células (véase la figura 3). Hay que indicar que esta estimulación va acompañada de una estimulación de la síntesis de procolágeno de 1 a 5 mM, así como de 1 mM, lo que puede ser resultado también del mayor número de fibroblastos responsables de la secreción de esta proteína principal de la matriz extracelular.
- 20 Estos dos efectos completan la actividad antiedad de la ramnosa ya medida en el compartimento epidérmico, estimulando la proliferación y el metabolismo de fibroblastos, célula principal del compartimento dérmico.

Ejemplo 3: Síntesis de procolágeno 1

- Se ha procedido igualmente en otra serie de cortes congelados a la detección clásica por inmunofluorescencia indirecta del procolágeno de tipo I a nivel de la dermis de la piel reconstruida (anticuerpos anti-procoll 1 (*MAB 1912 Millipore*) + conjugado acoplado a FITC (112-095-068 *Jackson Immunoresearch*)). Con el fin de determinar bien el interior de la arquitectura cutánea después del examen microscópico de los cortes, los núcleos celulares de los queratinocitos y los fibroblastos se localizan gracias a su marcaje con yoduro de propidio, como se ha descrito antes. Se llevan a cabo 3 cortes congelados de forma aleatoria en cada piel reconstruida y en cada corte se analizan 2 campos microscópicos (objetivo x25) por microscopía de fluorescencia y se fotografian. Se comparan los niveles de
- 30 fluorescencia proporcionales a la cantidad de procolágeno de tipo I entre la piel testigo y la piel tratada con ramnosa.

- En la imagen 1, figura 4, que corresponde a un corte de piel reconstruida testigo a las 120 h de cultivo, la presencia de procolágeno de tipo I sintetizado por los fibroblastos dérmicos, se pone de manifiesto 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, visible por los numerosos núcleos de queratinocitos. Se ve también la dermis; tejido mucho
- 35 menos celular, la distribución aleatoria de los fibroblastos en el interior de la matriz extracelular dérmica. En la imagen 2, figura 4, que corresponde, por ejemplo, a un corte de la piel reconstruida con ramnosa 1 mM durante 120 horas, se constata un aumento neto de la fluorescencia verde en comparación con la observada para la piel testigo (imagen 1) así como una distribución de la señal fluorescente que pone de manifiesto bien el aspecto fibrilar del procolágeno de tipo I recién sintetizado. Este aumento de la fluorescencia general indica que el tratamiento con ramnosa ha estimulado mucho la síntesis de procolágeno de tipo I por los fibroblastos.
- 40

Estos resultados muestran bien la capacidad de la ramnosa para estimular el metabolismo de fibroblastos, metabolismo que en el envejecimiento se desequilibra más hacia la degradación de la matriz extracelular que hacia la renovación.

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

Ejemplo 4: Combinación de ramnosa y adenosina: se pone de manifiesto la complementariedad de la acción antiedad de la adenosina y la ramnosa en la fisiología cutánea (estimulación de la síntesis del procolágeno I por los fibroblastos dérmicos).

1. Células usadas

- 50 Los fibroblastos dérmicos humanos provienen de cirugías plásticas mamarias o abdominales (no hay diferencias entre los fibroblastos procedentes de la dermis papilar o reticular). Se usan en el 9º paso y se cultivan hasta confluencia a 37°C y 5% de CO₂ en un medio DMEM (Invitrogen 21969035) con adición de:

- Suero de ternero fetal (STF) al 10%,
- de L-glutamina 2 mM (Invitrogen 25030024)

- Penicilina 50 UI/ml
- Estreptomina 50 pg/ml (Invitrogen 15070063)
- Piruvato sódico (Invitrogen 11360039)
- Aminoácidos no esenciales (Invitrogen 11140035)

5 El medio de ensayo de los principios activos es el mismo que el precedente.

2. Citotoxicidad previa

La citotoxicidad de los compuestos se evalúa en las mismas células fibroblásticas en 5 días mediante un ensayo de MTT y por análisis morfológico de las capas celulares.

- placas: 48 pocillos
- 10 - precultivo: 24 h
- células/pocillo (1 cm²): 10⁴ células/cm²
- repeticiones: 6
- tiempo de contacto: 5 días
- parámetros: MTT y morfológicos

15 3. Tratamiento y valoración del procolágeno I

Los fibroblastos se siembran (D0), con la misma densidad celular que para la citotoxicidad previa, en medio DMEM al 10%, y se incuban a 37°C y 5% de CO₂. Después de la adhesión de las células (D1), se elimina el medio de cultivo y se reemplaza por medio que contiene o no (testigo) los productos de ensayo. El medio DMEM está entonces al 1% de STF para evitar la señal base demasiado elevada debido a la presencia de suero.

20 La combinación de adenosina/ramnosa se usa respectivamente con la dosis de 10 µM y 1 mM en los pocillos.

Las células se incuban a 37°C durante 5 días con el fin de observar una respuesta general de los fibroblastos en su producción de procolágeno I.

Cada una de las condiciones experimentales se realiza por triplicado.

25 Después de incubación, los medios de cultivo se retiran y se mide la cantidad de procolágeno I presente en los medios de cultivo con ayuda de un kit de valoración por ELISA específico (Procollagen Type I C-Péptido EIA Kit, Bio-Whittaker MK101).

Se ha llevado a cabo la observación de la morfología celular y un ensayo de viabilidad con MTT en las capas celulares correspondientes.

Resultados

30 La combinación de adenosina/ramnosa, la producción de procolágeno I por los fibroblastos dérmicos.

Ejemplo 5: ejemplo de realización de una composición cosmética según la invención

Crema antiedad total: emulsión de aceite en agua	
Poliacrilidimetiltauramida amónica (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Aceite de nuez de albaricoque	7%
Isononanoato de isononilo	7%
Alcohol estearílico	0,30%
Estearato de glicerilo / estearato PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristilo / alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%

ES 2 603 580 T3

Cremas antiedad total: emulsión de aceite en agua	
Goma de xantano	0,20 %
Ramnosa	5%
Adenosina	0,1%
Conservantes	0,3%
Agua	csp 100

Aplicada dos veces al día durante 6 meses, aparece una mejora global de la edad aparente de la cara, en particular por una reducción de la aparición de líneas de expresión y una mejora de la luminosidad de la tez.

Ejemplo 6: ejemplo de realización de una composición cosmética según la invención

Cremas antiedad: emulsión de aceite en agua	
Poliacrilidimetiltauramida amónica (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Aceite de nuez de albaricoque	7%
Isononanoato de isononilo	7%
Alcohol estearílico	0,30%
Estearato de glicerilo / estearato PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristilo / alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Goma de xantano	0,20 %
Manosa	5%
Adenosina	0,1%
Conservantes	0,50%
Agua	csp 100

5

Ejemplo 7: ejemplo de realización de una composición cosmética según la invención

Cremas antiedad: emulsión de aceite en agua	
Poliacrilidimetiltauramida amónica (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclohexasiloxano	5,0%
Aceite de nuez de albaricoque	7%
Isononanoato de isononilo	7%
Alcohol estearílico	0,30%
Estearato de glicerilo / estearato PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristilo / alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Goma de xantano	0,20 %
Manosa	2,5%
Ramnosa	2,5%

ES 2 603 580 T3

Cremas antiedad: emulsión de aceite en agua	
Adenosina	0,1%
Conservantes	0,50%
Agua	csp 100

Ejemplo 8: ejemplo de realización de una composición cosmética según la invención

Crema de día antiedad para la cara

Fase A1:

5	- Diestearato de sacarosa comercializado por la empresa STEARINERIE DUBOIS	1,75%
	- Estearato de sorbitán oxietilénico con 4 moles de óxido de etileno comercializado por la empresa ICI con el nombre "TWEEN 61"	1,15%
	- Ácido esteárico	0,75%
	- Heptanoato de estearilo	4,00%
10	- Vaseline 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 bajo el nombre "Q2-1403 Fluid"	3,00%
	- Propilparabeno	0,2%
	- Perfume	0,3%

20 Fase B:

	- Glicerina	3,00%
	- Hidroxiprolina	1,00%
	- D-pantenol	1,00%
	- Trietanolamina	0,35%
25	- Ramnosa	3,00%
	- Adenosina	0,2%
	- Metilparabeno	0,3 %
	- Agua desmineralizada	c.s.p. 100%

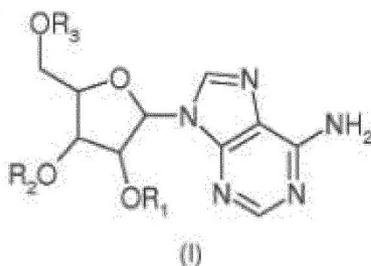
Fase C:

30	- Polarildimetiltauramida amónica (Hostacerin AMPS de Clariant)	1%
----	---	----

REIVINDICACIONES

1.- Composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, la combinación de al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa o su mezcla, y al menos un compuesto adicional seleccionado de adenosina, uno de sus análogos o su mezcla, en la que la cantidad de dicho compuesto adicional está comprendida entre 0,01% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición,

5 y en la que la adenosina o uno de sus análogos se selecciona de adenosina, 2'-desoxiadenosina, 2',3'-isopropiliden-adenosina, toyocamicina, 1-metiladenosina, N-6-metiladenosina, N-óxido de adenosina, 6-metilmercaptapurina-ribósido, 6-4 cloropurina-ribósido, fenilisopropiladenosina ("PIA"), 1-metilisoguanosina, N6-ciclohexiladenosina (CHA), N6-ciclopentiladenosina (CPA), 2-cloro-N6-ciclopentiladenosina, 2-cloroadenosina, N6-feniladenosina, 2-fenilaminoadenosina, MECA, N6-feniladenosina, 2-p-(2-carboxi-etil)fenetil-amino-5'-N-etilcarboxamido-adenosina (CGS-21680), N-etilcarboxamidoadenosina (NECA), 5'-(N-ciclopropil)-carboxamidoadenosina, DPMA (PD 129,944), metrifudilo, eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina ("EHNA"), yodotubercidina, compuestos de fórmula (I)



en la que:

15 R1 y R2 iguales indican un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado, o incluso juntos forman, con los átomos de oxígeno a los que están unidos, un radical isopropilideno;

R3 indica:

20 (i) un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C10, o insaturado C2-C10, o ramificado C3-C10 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2, o

(ii) un grupo -COR4, indicando R4 un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C9, o insaturado C2-C9, o ramificado C3-C9 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de

25 -OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2; o

(iii) un grupo éster derivado de la biotina;

R' y R'' indican un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de

30 -OZ, -NZZ', -COOZ, indicando Z y Z', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado; y

sus sales, isómeros ópticos y solvatos.

35 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende además al menos una sal de magnesio y al menos una sal de potasio.

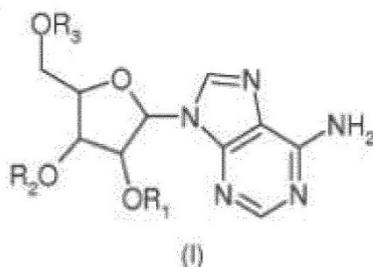
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque dicha sal de magnesio es el sulfato de magnesio.

4. Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque dicha sal de potasio es el glicirricinato de dipotasio.

40 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dichos análogos de adenosina se seleccionan del grupo constituido por la 2'-desoxiadenosina, 2',3'-isopropiliden-adenosina, toyocamicina, 1-metiladenosina, N-6-metiladenosina, N-óxido de adenosina, 6-metilmercaptapurina-ribósido y 6-4

cloropurina-ribósido.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dichos análogos de adenosina se seleccionan del grupo constituido por la fenilisopropiladenosina ("PIA"), 1-metilisoguanosina, N6-ciclohexiladenosina (CHA), N6-ciclopentiladenosina (CPA), 2-cloro-N6-ciclopentiladenosina, 2-cloroadenosina, N6-feniladenosina, 2-fenilaminoadenosina, MECA, N6-fenetiladenosina, 2-p-(2-carboxi-etil)fenetil-amino-5'-N-etilcarboxamidoadenosina (CGS-21680), N-etilcarboxamidoadenosina (NECA), 5'-(N-ciclopropil)-carboxamidoadenosina, DPMA (PD 129,944) y metrifudilo.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dichos derivados de adenosina se seleccionan del grupo constituido por la eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina ("EHNA") y yodotubercidina.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dichos análogos de adenosina se seleccionan de los compuestos de la siguiente fórmula (I):



en la que:

- R1 y R2 iguales indican un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado, o incluso juntos forman, con los átomos de oxígeno a los que están unidos, un radical isopropilideno;

R3 indica:

- (i) un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C10, o insaturado C2-C10, o ramificado C3-C10 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de -OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2, o

(ii) un grupo -COR4, indicando R4 un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C9, o insaturado C2-C9, o ramificado C3-C9 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de

-OR', -NR'R'', -COOR', -CONR'R'', -CF3, -F, -OCF3, -CN, -NO2; o

(iii) un grupo éster derivado de la biotina;

- R' y R'' indican un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de

-OZ, -NZZ', -COOZ, indicando Z y Z', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado lineal saturado C1-C6, o insaturado C2-C6, o ramificado C3-C6 saturado o insaturado; y

sus sales, isómeros ópticos y solvatos.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicho compuesto adicional es la adenosina.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad de dichos monosacáridos está comprendida entre 0,001% y 30% en peso con respecto al peso total de la composición, y en particular entre 0,1% y 10% en peso, y más en particular entre 0,5% y 6% en peso con respecto al peso total de la composición.

11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque está adaptada para una administración por vía tópica sobre la piel o sus anexos, una administración oral o una inyección cutánea.

12. Uso cosmético de la combinación de al menos un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla con un compuesto adicional tal como se ha definido en la reivindicación 1, para disminuir y/o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o sus anexos.

13. Uso según la reivindicación 12, para disminuir y/o prevenir las características de las arrugas y/o pequeñas arrugas.

14. Dispositivo que comprende al menos, la combinación de un monosacárido seleccionado de la manosa, ramnosa y su mezcla, y al menos un compuesto adicional seleccionado de la adenosina, uno de sus análogos y su mezcla, estando adaptado el dispositivo para una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea.

5

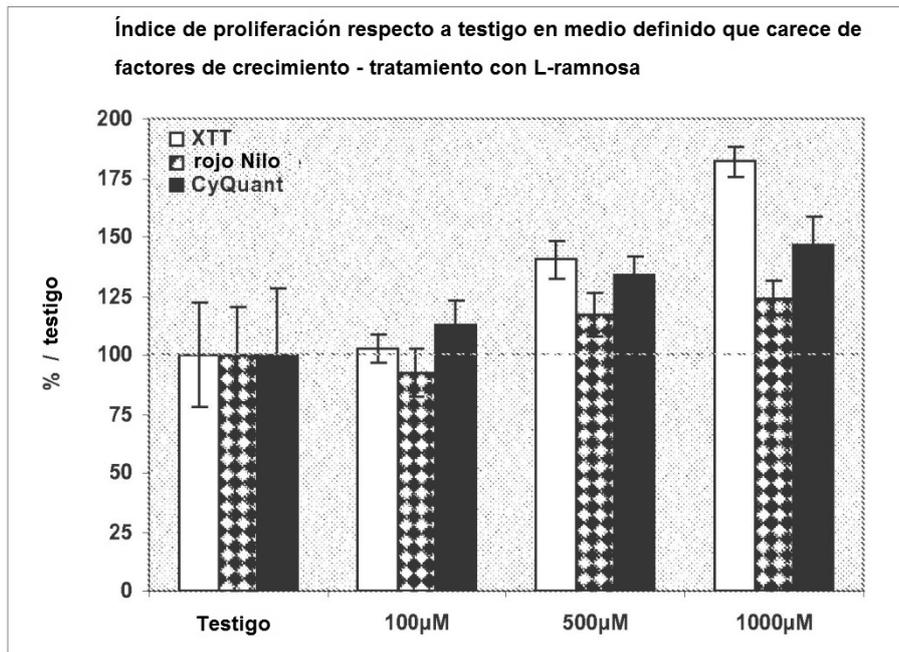


FIGURA 1

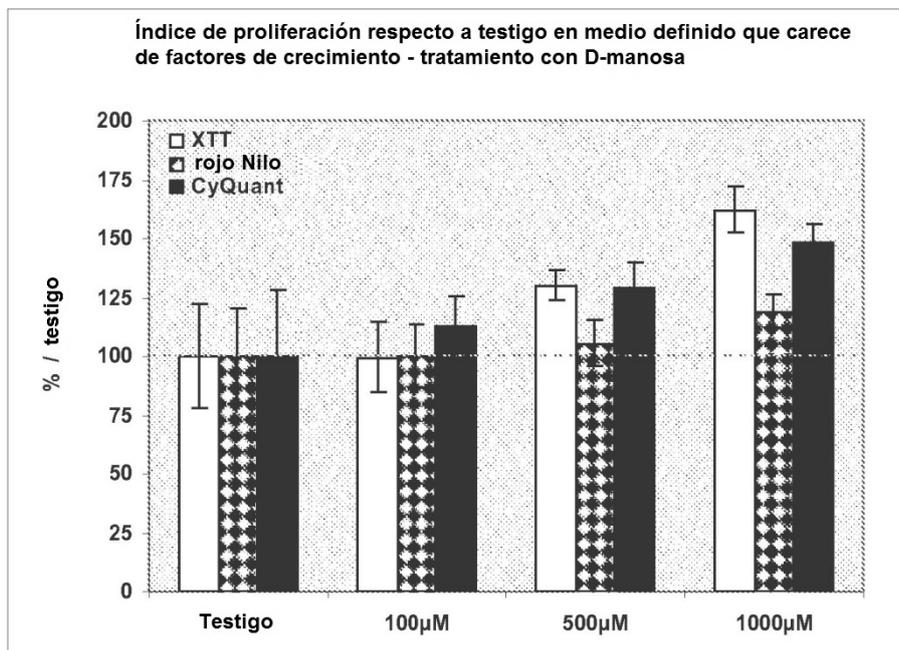


FIGURA 2

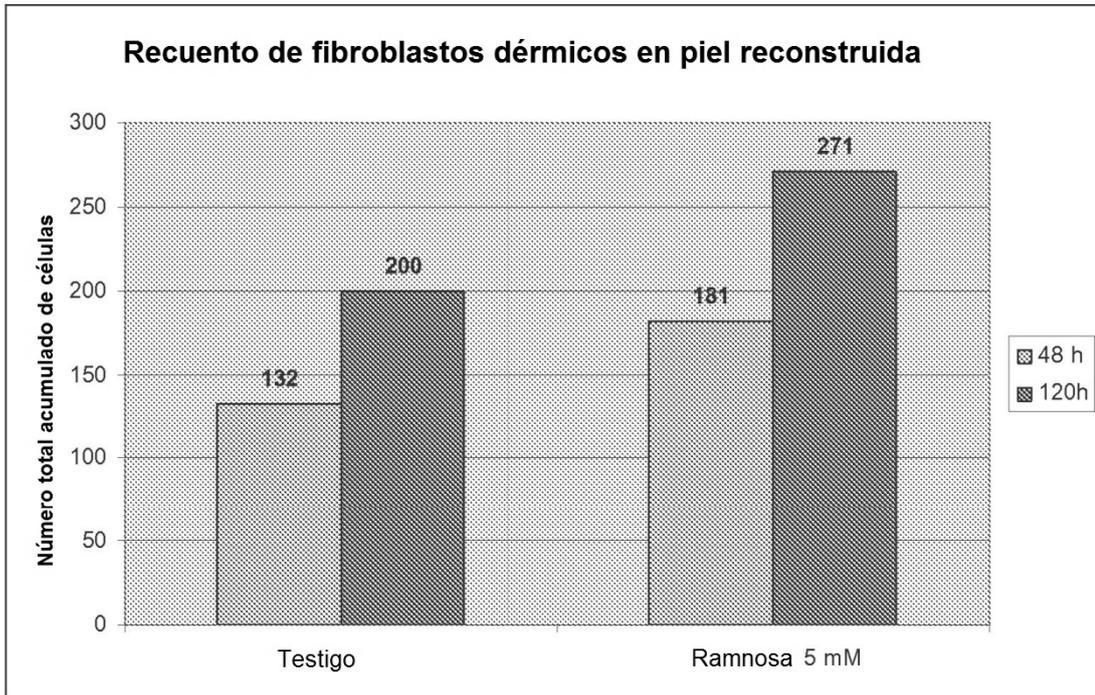


FIGURA 3

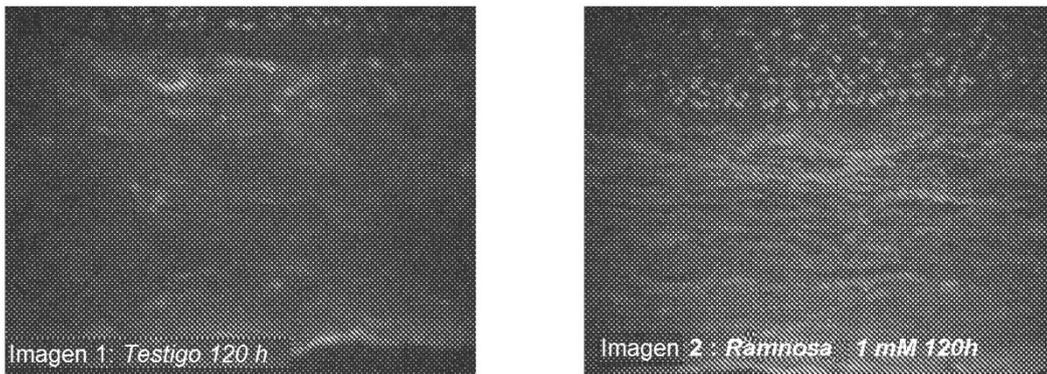


FIGURA 4