

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 984**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/29** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.06.2005 PCT/EP2005/006261**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2005 WO05120554**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2005 E 05758418 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 1755651**

54 Título: **Preparaciones cosméticas que contienen fragmentos de PTH**

30 Prioridad:

**14.06.2004 EP 04291496**

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

**11.05.2017**

73 Titular/es:

**BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE  
S.A.S. (100.0%)  
32, Rue Saint-Jean-de-Dieu  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**MOUSSOU, PHILIPPE;  
DANOUX, LOUIS;  
BARDEY, VINCENT;  
JEANMAIRE, CHRISTINE y  
PAULY, GILLES**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 611 984 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

Preparaciones cosméticas que contienen fragmentos de PTH

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a preparaciones cosméticas que contienen fragmentos de la hormona paratiroidea PTH. La presente invención también se refiere al uso de preparaciones cosméticas que contienen fragmentos peptídicos de la hormona paratiroidea PTH en campos de aplicación cosméticos o farmacéuticos.

Técnica anterior

10 Las preparaciones cosméticas están hoy en día a disposición de los consumidores en un gran número de combinaciones. En consecuencia, no sólo se espera que dichos cosméticos tengan un efecto beneficioso específico o que remedien una deficiencia dada, sino que se espera cada vez más de los productos que tengan al mismo tiempo una pluralidad de propiedades y, por consiguiente, que tengan un mayor alcance de la eficacia. Las sustancias que influyen positivamente en las propiedades técnicas del producto cosmético, tales como la estabilidad durante el almacenamiento, la resistencia a la luz y la capacidad para formularlas, y sustancias que tienen al mismo tiempo ingredientes activos que proporcionan a la piel y/o al cabello, por ejemplo, con propiedades antiirritantes y antiinflamatorias beneficiosas y/o propiedades que proporcionan protección contra la luz. En este documento, los usuarios exigen además que el producto sea bien tolerado por la epidermis y que, en particular, se utilicen productos naturales.

15 Existe una necesidad de protección eficaz de la piel contra las influencias dañinas del medio ambiente.

20 No se pueden utilizar preparaciones cosméticas que contienen péptidos con un gran número de aminoácidos, tales como, por ejemplo, hormona paratiroidea completa PTH (84 aminoácidos) o fragmento de PTH (1 a 34) y tampoco se pueden implementar sólo parcialmente, siendo la producción de ese tipo de péptidos extremadamente cara y difícil a escala industrial.

25 En el documento WO 00/40 611 y el documento WO 00/04 047, se describe el uso de péptidos en cosmética y dermatología en relación con productos de pérdida de peso que tienen aplicaciones tópicas. Estos péptidos muestran una actividad lipolítica sobre la actividad de la membrana de adenilato ciclasa. Los fragmentos específicos de la hormona paratiroidea PTH se describen como péptidos activos. Estos son PTH (1 a 6), PTH (1 a 10), PTH (9 a 19) y preferiblemente PTH (12 a 16) y PTH (12 a 14). Los efectos y propiedades de los fragmentos de PTH se han investigado en varios estudios. Holick et al. describieron el uso del péptido bPTH-(7-34)-amida para estimular la proliferación epidérmica y el crecimiento del pelo en ratones (Holick M.F. et al., A parathyroid hormone antagonist stimulates epidermal proliferation and hair growth in mice; Proceedings of the national academy of sciences of USA, National Academy of Science, Washington, US, vol.91, not.17, August 1994 (1994-08), páginas 8014-8016). Wu Yanhong et al. describen los efectos de los fragmentos de PTH sobre los factores de crecimiento transformantes (WuYanhong et al., Parathyroid hormone regulates transforming growth factor beta1 and beta2 synthesis in osteoblasts via divergent signaling pathways; Journal of Bone and Mineral Research, vol.15, no.5, Mayo 2000 (2000-05), páginas 879-884).

35 Se ha podido identificar la región PTH (28 a 34) Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe como un estimulador de la proteína quinasa C (PKC) en células de osteosarcoma de ratas ROS 17/2 [Jouishomme H. et al. The protein kinase-C activation domain of the parathyroid hormone Endocrinology 130: 53-60 (1992)]. El mismo grupo de investigación ha descubierto también que el dominio mínimo de PTH en una posición para funcionar completamente en la activación de PKC representa la región 29 a 32 (Gln-Asp-Val-His) y que un intercambio de aminoácidos polares His con ácido nopolar Leu no influye negativamente en la activación de la PKC (Jouishomme et al. Further definition of the protein kinase C activation domain of the parathyroid hormone. J. Bone miner Res. 9: 943-9 (1994)).

45 Un objeto de la presente solicitud de patente era proporcionar preparaciones cosméticas que proporcionaran protección para la piel, el cuero cabelludo, la membrana mucosa y/o el cabello contra los efectos agresivos del medio ambiente, el estrés oxidante, las sustancias tóxicas o los rayos UV, y que contribuyen en particular a retrasar el envejecimiento de la piel y la cicatrización y, por consiguiente, que se pueden utilizar eficazmente en cosmética y dermofarmacología para aplicación tópica.

Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar preparaciones cosméticas con el perfil mencionado que contienen fragmentos peptídicos que son lo más cortos posible como eficaces, o derivados de fragmentos peptídicos.

50 De una manera sorprendente, se ha descubierto ahora que una preparación cosmética que contiene el fragmento peptídico de PTH (29 a 32) (Gln-Asp-Val-His) correspondiente a las 2 a 5 posiciones de la SEQ ID No. 1 satisfacen los requisitos establecidos.

Descripción de la presente invención

En consecuencia, un primer objeto de la presente solicitud se refiere al uso de un fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales del fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I)

R1-NH-AA-R2 (fórmula (I))

- 5 donde R1 es un grupo acetilo,  
donde R2 es -OH,  
en donde AA es la secuencia Gln-Asp-Val-His correspondiente a las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1,  
para estimular la producción de proteínas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en colágeno, elastina y proteoglicanos
- 10 En otra realización específica de la presente invención, la secuencia de aminoácidos de acuerdo con las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1 correspondiente a la región PTH (29 a 32) puede ser reemplazada, siendo His reemplazado por un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Leu, Ile, Nle (Norleucina), Met, Val, Ala, Trp o Phe.
- 15 De acuerdo con la presente invención, los fragmentos peptídicos se obtienen por síntesis química o enzimática y por hidrólisis controlada de proteínas naturales de microorganismos, plantas o animales que contienen la secuencia de acuerdo con las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1 correspondiente a la región PTH (29 a 32). El hidrolizado que contiene la secuencia de acuerdo con las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1, correspondiente a la región PTH (29 a 32) obtenida por hidrólisis de las proteínas naturales se puede purificar mediante técnicas conocidas, tales como filtración sobre una membrana, cromatografía o inmunoprecipitación. Los fragmentos peptídicos también se pueden producir por microorganismos que forman los fragmentos peptídicos de forma natural u, opcionalmente, se podrían modificar genéticamente, o también se manipulan por otros medios durante la fermentación mediante condiciones de fermentación que forman los fragmentos peptídicos de acuerdo con la presente invención.
- 20 Los aminoácidos se pueden producir en la forma L o D o DL en un fragmento peptídico.
- En una realización preferida, los fragmentos peptídicos y/o las sales de fragmentos peptídicos de acuerdo con la presente invención se utilizan para producir una preparación que es eficaz para combatir la formación de arrugas y para reducir las impresiones dejadas por las arrugas o para fortalecer la dermis y/o la unión dermis/epidermis (DEJ) o para reducir el fenómeno de la celulitis de los tejidos subcutáneos o para favorecer la cicatrización o para combatir la reducción del número de células provocada por el deterioro de la piel humana o para estimular y/o regenerar el rebrote capilar y combatir la pérdida de cabello.
- 25 Los fragmentos peptídicos y/o las sales de fragmentos se utilizan preferencialmente, de acuerdo con la presente invención como componente de una preparación, que es eficiente para estimular la producción de la proteína TGFβ1 (factor de crecimiento transformante) y/o sus receptores presentes en la superficie celular que inician una respuesta biológica al TGFβ1 o estimulan la producción de ARNm y proteínas de la matriz extracelular tales como colágeno, elastina y/o proteoglicanos tales como lumicano y sindecano o para luchar contra la inflamación.
- 30 Los fragmentos peptídicos y/o las sales de fragmentos se utilizan preferencialmente, de acuerdo con la presente invención como componente de una preparación, que es eficiente para estimular la producción de ARNm y proteínas tales como perlecan, trombospondina, nidógeno o integrinas, o para regular la tasa de proteínas implicadas en la degradación de la matriz extracelular, tal como MMP2 y/o MMP9, y/o para controlar la expresión de TIMPs (inhibidores de tejidos de la metaloproteinasas)
- 35 Los factores intrínsecos que provocan modificaciones genéticas o factores extrínsecos que están condicionados por condiciones ambientales, tales como radiación UV, estrés oxidante, contaminantes tóxicos, conducen a un envejecimiento prematuro de la piel y aumentan la aparición de envejecimiento cutáneo, tal como, por ejemplo, arrugas.
- 40 La reducción de la impresión dejada por las arrugas se relaciona tanto con la profundidad de las arrugas como con su longitud.
- 45 Las modificaciones cutáneas inducidas por el envejecimiento se caracterizan por una reducción del espesor de las capas cutáneas dérmicas y epidérmicas, debido a una modificación de la matriz extracelular, compuesta por cuatro tipos de macromoléculas: colágeno, elastina, glicoproteínas y proteoglicanos. Estas modificaciones se deben a una reducción de la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, y a una disminución de la producción de proteínas de la matriz extracelular y a una mayor síntesis de metaloproteinasas (MMP), enzimas implicadas en la degradación de la matriz.
- 50 Utilizando fragmentos peptídicos y/o sales de fragmentos peptídicos de hormona paratiroidea, de acuerdo con la posición 2-5 de la SEQ ID No. 1, que es equivalente al dominio PTH (29-32), como componente de los cosméticos y/o preparaciones farmacéuticas, permite obtener, preparaciones que aumentan de forma eficaz el número de células de

piel envejecidas humanas y que estimulan eficazmente la producción de ARNm y proteínas, tales como colágeno, elastina, proteoglicanos. Estas preparaciones también estimulan eficazmente la síntesis de perlecan, trombospondina, nidógeno y/o integrinas, que están implicadas en la síntesis de la unión dermoepidérmica, y también pueden estar implicadas en el control de enzimas de degradación de la matriz, tales como MMP2 y/o MMP9 y/o en el control de TIMP.

5 Diferentes estudios han demostrado que la unión dermo/epidérmica de la piel se alteró por envejecimiento o radiación UV.

10 La DEJ separa la epidermis y sus tejidos dependientes de la dermis y tiene una estructura compleja que comprende hemidesmosomas, filamentos intermedios, filamentos de anclaje, la lámina densa y fibrillas de anclaje. Los componentes biológicos formados principalmente en ese punto incluyen laminina-5 en la lámina lucida; antígenos AgBP 230 y AgPB 180 y plectina/HD1 en los hemidesmosomas; entactina/nidógeno y proteoglicano, perlecan en la lámina lúcida y lámina densa; colágeno tipo IV en la lámina densa y colágeno tipo VII como componente de las fibrillas de anclaje en la sublámina densa. Todos estos componentes están involucrados en una red interactiva. Cuando la piel se deteriora, se produce un debilitamiento general de las uniones y conduce a una eficacia reducida de las uniones.

15 La función de la DEJ es una condición esencial no sólo para la salud sino también para el aspecto exterior. Asegura una buena cohesión entre la epidermis y los tejidos subyacentes de la dermis, y también proporciona la resiliencia y firmeza de la piel y previene la formación de arrugas. En consecuencia, la DEJ garantiza un buen riego de la piel, por una parte, debido a la circulación de moléculas vitales entre la epidermis y la dermis y, por otra parte, la protección contra la penetración de moléculas dañinas en las capas cutáneas más profundas.

20 Acondicionado por el mejoramiento de la función de tránsito de las moléculas, se optimiza el intercambio entre los queratinocitos y la dermis y el suministro de la piel y, en consecuencia, no sólo la piel está protegida contra el envejecimiento, sino también contra las influencias dañinas de los rayos UV y las influencias tóxicas del medio ambiente, un mejor riego también refuerza la defensa contra las moléculas dañinas.

25 En el cuero cabelludo, la DEJ rodea los folículos pilosos y proporciona en ese punto protección para el folículo de modo que el refuerzo de la DEJ en dicha región provoca una mejora en las propiedades del cabello y en particular combatir la pérdida de cabello o deterioro de la estructura capilar.

Se utilizan preferencialmente fragmentos peptídicos y/o sales de fragmentos peptídicos de hormona paratiroidea, de acuerdo con la posición 2-5 de la SEQ ID No. 1, que es equivalente al dominio PTH (29-32), de acuerdo con la presente invención como componente de una preparación eficaz, para estimular la producción de la proteína TGFβ1 y/o sus receptores presentes en la superficie celular que inician una respuesta biológica al TGFβ1.

30 Se ha podido demostrar que los fragmentos peptídicos de la PTH estimulaban el crecimiento de fibroblastos humanos de la dermis cultivada. La estimulación de la proliferación celular puede deberse a un aumento de la producción de ARNm y proteínas de TGFβ1. También se puede realizar una estimulación de las proteínas de unión del factor de crecimiento transformante latente o del receptor TGFβ3 localizado en la superficie celular.

35 Entre los factores de crecimiento, TGFβ1 es uno de los reguladores más eficaces del metabolismo celular y participa en la inducción de la síntesis de CTGF (factor de crecimiento del tejido conectivo), FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos 2) y las proteínas de la matriz. La inducción de la síntesis de los factores de crecimiento CTGF y FGF-2, así como otras proteínas de la matriz, también es estimulada por TGFβ1 cuando se utiliza la presente invención.

40 Se sabe que TGFβ1 promueve la síntesis de los componentes cutáneos de la matriz extracelular, tal como colágeno. Por ello, refuerza la resiliencia y la tensión elástica de la dermis y actúa contra la aparición de la celulitis, provocada por un aumento del tejido adiposo subcutáneo. Se sabe además que TGFβ1 tiene un número de funciones y que contribuye a la inhibición del crecimiento de células que son responsables de la inflamación. El proceso de inflamación se inhibe y TGFβ1 reduce la inflamación después de una lesión y, en consecuencia, contribuye a una mejor cicatrización.

45 El uso de acuerdo con la presente invención se caracteriza porque los fragmentos peptídicos o las sales de fragmentos peptídicos se utilizan a una concentración de 0.01 a 1000 ppm, siendo el uso preferido dentro de un intervalo de 0.1 a 100 ppm.

Los fragmentos peptídicos utilizados o las sales de fragmentos peptídicos se diluyen preferiblemente en uno o más solventes que se permiten para preparaciones cosméticas y/o farmacéuticas, tales como, por ejemplo, agua, propilenglicol, butilenglicol, diglicol etoxilado o propoxilado, etanol, propanol, isopropanol, glicerol, o mezclas de dichos solventes.

50 Junto con los solventes, es posible utilizar otros aditivos y preparados en las preparaciones de acuerdo con la presente invención.

Preparaciones cosméticas, farmacéuticas y/o dermatológicas

Los usos de la presente invención pueden incluir la producción de preparaciones cosméticas o farmacéuticas, tales como, por ejemplo, champús, lociones capilares, espumas de baño, preparaciones de baño y ducha, cremas, geles, lociones, alcohol o soluciones acuosas/alcohólicas, emulsiones, sustancias de material graso/ceroso, preparaciones de tipo de barra, polvos o ungüentos. Estas preparaciones pueden contener adicionalmente, como mezclas o aditivos, surfactantes suaves, cuerpos grasos, agentes emulsionantes, ceras brillantes como perlas, agentes de consistencia, agentes espesantes, agentes super grasos, agentes estabilizantes, polímeros, compuestos que contienen silicona, sustancias grasas, ceras, lecitina, fosfolípidos, factores para la protección contra rayos UV, sustancias biogénicas, antioxidantes, desodorantes, antitranspirantes, agentes antipelícula, agentes formadores de película, agentes de expansión, repelentes de insectos, agentes autobronceadores, inhibidores de tirosina (agentes despigmentantes), hidrótrofos, solubilizantes, conservantes, aceites de perfume y colorantes, o similares.

#### Surfactantes

Los surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos y/o anfóteros o zwitteriónicos pueden estar contenidos como sustancias tensoactivos, y su proporción con relación al medio es convencionalmente de 1 a 70, preferiblemente de 5 a 50, y en particular de 10 a 30% en peso. Ejemplos típicos de surfactantes aniónicos son jabones, alquilbencenosulfonatos, alcanosulfonatos, olefinsulfonatos, alquiléter sulfonatos, glicerina éter sulfonatos,  $\alpha$ -metilésteres sulfonatos, ácidos grasos sulfonados, sulfatos de alquilo, sulfatos de alquiléter, sulfatos de éter de glicerina, sulfatos de éter de ácidos grasos, mezclas de sulfatos de éter/hidroxilo, sulfatos de éter de monoglicerina, sulfatos de amida del ácido graso, mono- y dialquilsulfonatos, mono- y dialquilsulfosuccinatos, sulfoglicéridos, jabones de amida, ácidos étercarbonicos y las sales de los mismos, isetionatos de ácidos grasos, sarcocinatos de ácidos grasos, tauridas de ácidos grasos, N-acilaminoácidos, tales como, por ejemplo, acil lactilato, acil tartrato, acil glutamato y acil asparato, sulfato de alquiloligoglucosido, condensados de ácidos grasos que transportan proteínas (en particular, productos vegetales a base de trigo) y alquil(éter)fosfatos. Si los surfactantes aniónicos contienen cadenas de éter poliglicólico, pueden tener una distribución homogénea convencional, pero preferiblemente una distribución estrecha. Ejemplos típicos de surfactantes no iónicos son éter de poliglicol de alcohol graso, éter de poliglicol de alquilfenol, éster de poliglicol del ácido graso, éter de poliglicol de amida grasa, éter de poliglicol de amino graso, triglicéridos alcoxilados, éteres mixtos o formales mixtos, alquileniloligoglicósidos o derivados opcionalmente parcialmente oxidados del ácido glucorónico, N-alquilglucamidas de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas (en particular, productos vegetales a base de trigo), ésteres de ácidos grasos de poliol, ésteres de azúcar, ésteres de sorbitán, ésteres de polisorbato y ésteres de amino óxido. Si los surfactantes no iónicos contienen cadenas de éter poliglicólico, pueden tener una distribución homogénea convencional, pero preferiblemente una distribución estrecha. Ejemplos típicos de surfactantes catiónicos son compuestos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, cloruro de aluminio de dimetildistearilo, los esterquats, en particular sales de éster de trialcanolamina del ácido graso cuaternizado. Ejemplos típicos de surfactantes anfóteros o zwitteriónicos son alquilbetaína, alquilamidobetaína, aminopropionato, aminoglicinato, imidazoliniobetaína y sulfobetaina. Los surfactantes mencionados son compuestos conocidos exclusivamente. Ejemplos típicos de surfactantes suaves apropiados, es decir, los que son particularmente bien tolerados por la piel, son los sulfatos de poliglicol éter de alcohol graso, sulfatos de monoglicérido o sulfosuccinatos de mono- y/o dialquilo, isetionatos de ácidos grasos, sarcocinatos de ácidos grasos, tauridas de ácidos grasos, glutamatos de ácidos grasos, sulfonatos de  $\alpha$ -olefina, éteres del ácido carbónico, alquiloligoglucósidos, glucamidas de ácidos grasos, alquilamidobetaínas, anfoacetales y/o condensados de proteínas de ácidos grasos, siendo el último mencionado basado en la proteína del trigo.

#### 40 Cuerpos grasos

Se consideran como cuerpos grasos, por ejemplo, alcoholes de Guerbet a base de un alcohol graso que tiene de 6 a 18, preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono, ésteres lineales de ácidos grasos  $C_6-C_{22}$  con alcoholes grasos  $C_6-C_{22}$  lineales o ramificados o ésteres del ácido carbónico  $C_6-C_{13}$  que están ramificados con alcoholes grasos  $C_6-C_{22}$  lineales o ramificados, tales como, por ejemplo, miristato de miristilo, palmitato de miristilo, estearato de miristilo, isoestearato de miristilo, oleato de miristilo, behenato de miristilo, erucato de miristilo, miristato de cetilo, palmitato de cetilo, estearato de cetilo, isoestearato de cetilo, oleato de cetilo, behenato de cetilo, erucato de cetilo, miristato de estearilo, palmitato de estearilo, oleato de estearilo, estearato de estearilo, isoestearato de estearilo, oleato de estearilo, behenato de estearilo, erucato de estearilo, miristato de isoestearilo, palmitato de isoestearilo, estearato de isoestearilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, behenato de isoestearilo, oleato de isoestearilo, oleil miristato, oleil palmitato, oleil estearato, oleil isoestearato, oleil oleato, oleil behenato, oleil erucato, behenil miristato, behenil palmitato, behenil estearato, behenil isoestearato, behenil oleato, behenil behenato, behenil erucato, erucil miristato, erucil palmitato, erucil estearato, erucil isoestearato, erucil oleato, erucil behenato y erucil erucato. De la misma manera, son apropiados los ésteres de ácidos grasos lineales  $C_6-C_{22}$  con alcoholes ramificados, en particular 2-etilhexanol, éster del ácido alquil-hidroxicarboxílico  $C_{18}-C_{38}$  con alcoholes  $C_6-C_{22}$  lineales o ramificados (véase documento DE 19 756 377 A1), en particular malato de dioctilo, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polifuncionales (tales como, por ejemplo, propilenglicol, dímero de diol o trímero de triol) y/o alcoholes de Guerbet, triglicéridos a base de ácidos grasos  $C_6-C_{10}$ , mezclas de mono-/di- o triglicéridos a base de ácidos grasos  $C_6-C_{18}$ , ésteres de alcoholes grasos  $C_6-C_{22}$  y/o alcoholes de Guerbet con ácidos carbónicos aromáticos, en particular ácidos benzoicos, ésteres del ácido dicarbónicos  $C_2-C_{12}$  con alcoholes lineales o ramificados que tienen de 1 a 22 átomos de carbono o polioles que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y de 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcoholes grasos  $C_6-C_{22}$  lineales o ramificados, tales como dicaprillcarbonato (Cetiol® CC), carbonato de Guerbet a

5 base de alcoholes grasos que tienen de 6 a 18, preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono, ésteres del ácido benzoico con alcoholes C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> lineales y/o ramificados (por ejemplo, Finsolv® TN), éteres de dialquilo lineal o ramificado, simétrico o no simétrico que tienen de 6 a 22 átomos de carbono por grupo alquilo, tales como, por ejemplo, dicaprilil éter (Cetiol® OE), productos de apertura de anillo de ésteres de ácidos grasos que son epoxidados con polioles, aceite de silicona (ciclometicona, tipos de silicona meticona, entre otros) y/o hidrocarburos alifáticos o nafténicos, tales como, por ejemplo, escualano, escualeno o dialquil ciclohexano.

#### Agentes emulsionantes

Se consideran como agentes emulsionantes, por ejemplo, surfactantes no ionógenos de al menos uno de los siguientes grupos:

10 • productos para la adición de 2 a 30 moles de óxido de etileno y/o de 0 a 5 moles de óxido de propileno en alcohol graso lineal que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, en ácidos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, alquilfenoles que tienen de 8 a 15 átomos de carbono en grupos alquilo, tal como alquilamina que tiene de 8 a 22 tomos de carbono en el residuo alquilo;

15 • alquilo y/o alqueniloligoglucósido que tiene de 8 a 22 átomos de carbono en el residuo alquenilo/alquilo y equivalentes etoxilados;

• productos para la adición de 1 a 15 moles de óxido de etileno en aceite de ricina y/o aceite de ricina endurecido;

• productos para la adición de 15 a 60 moles de óxido de etileno en aceite de ricina y/o aceite de ricina endurecido;

20 • ésteres parciales de glicerina y/o sorbitán con ácidos grasos insaturados, lineales o saturados, grasos los cuales son ramificados, que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxycarbónicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, así como su producto de adición que tiene de 1 a 30 moles de óxido de etileno;

25 • ésteres parciales de poliglicerina (grado de condensación medio de 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular de 400 a 5000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo, sorbitol), alquilglucósidos (por ejemplo metilglucósido, butil glucósido, lauril glucósido) así como poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados que son lineales o ramificados que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxycarbónicos que tienen de 3 a 18 átomos de carbono, así como sus productos de adición que tienen de 1 a 30 moles de óxido de etileno;

• ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, metil glucosa y polioles, preferiblemente glicerina o poliglicerina;

• mono-, di- o trialquilfosfato, y mono-, di- y/o tri-PEG-alquilfosfato y la sal de los mismos;

30 • alcoholes de cera de lana;

• copolímeros de polioxiloxano-polialquil-poliéter o derivados correspondientes;

• polímeros secuenciados, por ejemplo, dipolihidroxiestearato de polietilenglicol-30;

• polímeros emulsionantes, tales como el tipo pemulen (TR-1, TR-2) de Goodrich;

• polialquilenglicoles y

35 • carbonato de glicerina.

#### Productos de adición de óxido de etileno

40 Los productos de adición de óxido de etileno y/u óxido de propileno de alcoholes grasos, ácido graso, alquilfenol y aceite de ricina son productos conocidos comercialmente disponibles. Se trata de una mezcla homogénea cuyo grado de alcoxilación intermedio corresponde a la relación de las cantidades de sustancia de óxido de etileno y/u óxido de propileno y el sustrato con el que se introduce la reacción de adición. Los mono- y diésteres de ácidos grasos C<sub>12/18</sub> de productos de adición de óxido de etileno con glicerina son agentes para la introducción de grasa que son conocidos para preparaciones cosméticas.

#### Alquilo y/o alqueniloligoglucósido

45 Alquilo y/o alqueniloligoglucósido, la producción de los mismos y su uso son conocidos de acuerdo con la técnica anterior. Su producción se lleva a cabo en particular mediante la conversión de glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios con 8 a 18 átomos de carbono. Con respecto a los residuos de glucósidos, se considera que tanto los

monoglucósidos a la que un residuo de azúcar cíclico está unido por medio de un glucósido en el alcohol graso y los glucósidos oligómeros con un grado de oligomerización, que puede ser preferiblemente de hasta 8 son apropiados. Por consiguiente, el grado de oligomerización es un valor intermedio estadístico, en el que se basa una distribución homogénea convencional para dichos productos técnicos.

#### 5 Glicéridos parciales

Los ejemplos típicos de glicéridos parciales apropiados son monoglicérido del ácido hidroxiesteárico, diglicérido del ácido hidroxiesteárico, monoglicérido del ácido isoesteárico, diglicérido del ácido isoesteárico, monoglicérido del ácido olefínico, diglicérido del ácido olefínico, monoglicérido del ácido ricinoleico, diglicérido del ácido ricinoleico, monoglicérido del ácido linólico, diglicérido del ácido linoleico, monoglicérido linolénico, diglicérido del ácido linolénico, monoglicérido del ácido erúxico, diglicérido del ácido erúxico, monoglicérido del ácido tartárico, diglicérido del ácido tartárico, monoglicérido del ácido cítrico, diglicérido del ácido cítrico, monoglicérido del ácido maleico, diglicérido del ácido maleico, así como las mezclas industriales, que pueden contener además cantidades mínimas de triglicéridos subordinados en el proceso de producción. También son apropiados productos de adición de 1 a 30, preferiblemente de 5 a 10 moles de óxido de etileno con relación a las glicerinas parciales citadas.

#### 15 Esteres de sorbitán

Se consideran, como el éster de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, diisoestearato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, dioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoerucato de sorbitán, sesquierucato de sorbitán, dierucato de sorbitán, trierucato de sorbitán, monoricinoleato de sorbitán, sesquirinoleato de sorbitán, diricinoleato de sorbitán, triricinoleato de sorbitán, monohidroxiestearato de sorbitán, sesquihidroxiestearato de sorbitán, dihidroxiestearato de sorbitán, trihidroxiestearato de sorbitán, monotartrato de sorbitán, sesquitartrato de sorbitán, ditartrato de sorbitán, tritartrato de sorbitán, monocitrato de sorbitán, sesquicitrato de sorbitán, dicitrato de sorbitán, tricitrato de sorbitán, monomaleato de sorbitán, sesquimaleato de sorbitán, dimaleato de sorbitán, trimaleato de sorbitán así como las mezclas técnicas de los mismos. Los productos de adición apropiados incluyen también aquellos que tienen de 1 a 30, preferiblemente de 5 a 10 moles de óxido de etileno en el éster de sorbitán mencionado.

#### Esteres de poliglicerina

Ejemplos típicos de ésteres de poliglicerina apropiados son poliglicerilo-2 dipolihidroxiestearato (Dehymuls® PGPH), poliglicerina-3-diisoestearato (Lameform® TGI), poliglicerilo-4 isoestearato (Isolan® GI 34), oleato de poligliceril-3, diisoestearoil poligliceril-3 diisoestearato (Isolan® PDI), diestearato de poligliceril-3 metilglucosa (Tego Care® 450), poligliceril-3 cera de abeja (Cera Bellina®), poligliceril-4 caprato (Polyglycerol Caprate T2010/90), poligliceril-3 cetil éter (Chimexane® NL), poligliceril-3 diestearato (Cremophor® GS 32) y poliricinoleato de poliglicerilo (Admul® WOL 1403), isoestearato de dimerato de poliglicerilo, así como mezclas de los mismos. Ejemplos de ésteres de polioli que también son apropiados son los mono-, di- y triésteres de trimetilopropano o pentaeritritol el cual se convierte opcionalmente con 1 a 30 moles de óxido de etileno con ácido láurico, ácido de coco graso, ácido de sebo graso, ácido de palma, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

#### Agentes emulsionantes aniónicos

Los agentes emulsionantes aniónicos típicos son ácidos alifáticos grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, así como ácidos dicarbónicos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido azelaico o ácido sebácico.

#### 40 Agentes emulsionantes anfóteros y catiónicos

Además, se pueden usar surfactantes zwitteriónicos como agentes emulsionantes. Como surfactantes zwitteriónicos de tales compuestos surfactantes son específicos, que llevan en la molécula al menos un grupo amonio cuaternario y al menos un grupo carboxilato y/o sulfonato. Los surfactantes zwitteriónicos particularmente apropiados son las betaínas, tales como glicinato de N-alquil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo, glicinato de cocoalquildimetilamonio, glicinato de N-acilamino-propil-N,N-dimetilamonio, por ejemplo, glicinato de cocoacilaminopropildimetilamonio y 2-alquil-3-carboxilmetil-3-hidroxietilimidazolina con, en cada caso, de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo acilo o alquilo, así como acilaminoetilhidroxietilcarboximetilglicinato de coco. Se prefiere particularmente el derivado de amida del ácido graso conocido bajo la designación CTFa cocamidopropil betaína. Los agentes emulsionantes que también son apropiados son surfactantes anfóteros. Los surfactantes anfóteros se refieren a aquellos compuestos surfactantes que contienen además un grupo alquilo  $C_8/C_{18}$  y/o un grupo acilo  $C_8/C_{18}$  en la molécula, al menos un grupo amino libre y al menos un grupo  $-COOH$  o  $-SO_3H$  y que son capaces de formar sales internas. Ejemplos de surfactantes anfóteros que son apropiados son N-alquilglicina, ácidos N-alquilpropiónicos, ácidos N-alquilaminobutíricos, ácidos N-alquilaminopropiónicos, N-hidroxietil-N-alquilamidopropilglicinas, N-alquiltaururos, N-alquilarsarcosinas, ácidos 2-alquilaminopropiónicos, ácidos alquilaminoacéticos con, en cada caso, de 8 a 18 átomos de carbono en el grupo alquilo. Los surfactantes anfóteros particularmente preferidos son coco-N-alquilaminopropionato, coco-acilaminoetilaminopropionato y acilsarcosina  $C_{12}/C_{18}$ . Finalmente, también se consideran particularmente preferidos,

como agentes emulsionantes, surfactantes catiónicos, los del tipo de esterquats, preferiblemente las sales de trietanolaminester de diácido graso, y preferiblemente los que son metil cuaternizados se prefieren particularmente.

Sustancias grasas y cera:

5 Ejemplos típicos de una sustancia grasa son glicéridos, es decir, productos animales o vegetales que son líquidos o sólidos y que comprenden principalmente un éster de glicerina mezclado con ácidos grasos superiores; se consideran como ceras, entre otras, ceras naturales, tales como cera de candelilla, cera de carnauba, cera de Japón, cera Alfa, cera de fibra de liege, cera de guaruma, cera de aceite de germen de trigo, cera de caña de azúcar, cera de Ouricuría, cera de Montana, cera de abejas, cera de goma laca, espermaceti, lanolina (cera de lana), grasas croupion, ceresina, ozocerita (cera de Moldavia), petrolato, ceras de parafina, microceras; ceras químicamente modificadas (ceras secas), 10 tales como, por ejemplo, ceras de éster de Montana, ceras de Sasol, ceras de jojoba hidrogenadas así como ceras sintéticas, tales como, por ejemplo, ceras de polialquileno y ceras de polietilenglicol. Junto con las sustancias grasas, también se consideran, como aditivos, sustancias que son similares a las grasas, tales como lecitinas y fosfolípidos. El experto en el arte entiende, mediante la designación de lecitinas, los fosfolípidos de glicerina que se forman a partir de ácidos grasos, glicerina, ácido fosfórico y colina por esterificación. Las lecitinas son más a menudo conocidas para el 15 experto en el arte como fosfatidilcolinas (PC). Ejemplos de lecitinas naturales incluyen cefalinas que se caracterizan como ácidos fosfatídicos y derivados de los ácidos 1,2-diácil-sn-glicerina-3-fosfóricos. Al mismo tiempo, se pretende que los fosfolípidos se refieran a monoésteres convencionales y, preferiblemente, diésteres del ácido fosfórico con glicerina (fosfato de glicerina) que se consideran generalmente como sustancias grasas. Al mismo tiempo, también se consideran esfingosinas o esfingolípidos.

20 Cera de brillo de perlas

Se consideran, como ceras de brillo de perlas, por ejemplo: éster de glicol alquileno, en particular diestearato de etilenglicol, alcanolamida del ácido graso, en particular dietanolamida del ácido graso de coco; glicerinas parciales, en particular monoglicéridos del ácido esteárico; ésteres del ácido carbónico plurifuncionales y/o que están sustituidos 25 opcionalmente con un hidroxilo que tiene alcoholes grasos que tienen de 6 a 22 átomos de carbono, en particular ésteres del ácido tartárico de cadena larga, sustancias grasas tales como, por ejemplo, alcoholes grasos, cetonas grasas, aldehídos grasos, éteres grasos y carbonatos grasos, que tienen un total de al menos 24 átomos de carbono, en particular éteres lauricos y disteáricos; ácidos grasos, tales como ácido esteárico, ácido hidroxiesteárico o ácido behénico, productos de apertura de anillo de los epóxidos de olefina, que tienen de 12 a 22 átomos de carbono, con 30 alcoholes grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y/o polioles que tienen de 2 a 15 átomos de carbono y de 2 a 10 grupos hidroxilo, así como mezclas de los mismos.

Agentes de consistencia y agentes espesantes

Se consideran, como agentes de consistencia, en primer lugar, alcoholes grasos o hidroxialcoholes grasos que tienen de 12 a 22 átomos de carbono y preferiblemente de 16 a 18 átomos de carbono y, de la misma manera, glicerinas parciales, ácidos grasos o hidroxiaácidos grasos. Se prefiere una combinación de esas sustancias con oligo- 35 alquilglucósidos y/o N-metilglucamidas de ácidos grasos que tienen longitudes de cadena equivalentes y/o poliglicerolpolil-12-hidroxiestearatos. Los agentes espesantes apropiados son, por ejemplo, los del tipo Aerosil (ácidos silícicos hidrófilos), polisacáridos, en particular goma de xantano, guar guar, agar-agar, alginatos, tilosas, carboximetilcelulosa e hidroxietil- o hidroxipropilcelulosa y además diésteres y monoésteres de polietilenglicol que tiene un peso molecular elevado del ácido graso, poliacrilatos (por ejemplo del tipo Carbopole® y Permulen de Goodrich; de 40 Synthalene® de Sigma, del tipo keltrol de tipo kelco, del tipo Sepigel de Seppic, del tipo Salcare de Allied Colloids), poliacrilamidas, polímeros, alcoholes polivinílicos y polivinilpirrolidona. La bentonita también se presenta como particularmente eficaz, tal como bentone® Gel VS-5PC (Rheox), en el caso que es una mezcla de ciclopentasiloxano y hectorita de disteardimonio y carbonato de propileno. También se consideran otros surfactantes, tales como, por ejemplo, glicéridos de ácidos grasos etoxilados, ésteres de ácidos grasos de polioles, tales como por ejemplo 45 pentaeritritol o trimetilolpropano, etoxilatos de alcoholes grasos con una distribución homogénea estrecha o alquiloligoglucósidos, así como electrolitos, electrolitos de cloruro de sodio y electrolitos de cloruro de amonio.

Agentes supergrasos

Es posible utilizar, como soluciones supergrasas, sustancias tales como, por ejemplo, lanolina y lecitina, así como 50 derivados de lecitina y lanolina que son acilados o polietoxilados, ésteres de ácidos grasos de poliol, monoglicéridos y alcanolamidas de ácidos grasos, siendo los últimos mencionados al mismo tiempo utilizados como estabilizantes espumantes.

Estabilizantes

Es posible utilizar, como estabilizantes, sales metálicas de ácidos grasos, así como estearato de magnesio, estearato de aluminio y/o estearato de zinc, así como oleato de ricina.

55 Polímeros

Los polímeros catiónicos apropiados son, por ejemplo, derivados de celulosa catiónicos, tales como, por ejemplo, una hidroxietilcelulosa cuaternaria que se obtiene bajo el polímero de referencia JR 400® de Amerchol, almidones catiónicos, copolímeros de sales de amonio dialílico y acrilamidas, polímeros cuaternarios de vinilpirrolidona/vinilimidazol, tales como, por ejemplo, Luviquat® (BASF), productos de condensación de poliglicoles y aminas, polipéptidos de colágeno cuaternizados, tales como, por ejemplo, colágeno hidrolizado de hidroxipropil laurildimonio (Lamequat® L/Grünau), polipéptidos de trigo cuaternizado, polietilenimina, polímeros catiónicos de silicona, tales como, por ejemplo, amidometiconas, copolímeros del ácido adípico y dimetilaminohidroxipropildietilentiámina (Cartaretine®/Sandoz), copolímeros del ácido acrílico que tienen cloruro de dimetildialilamonio (Merquat® 550/Chemviron), poliaminopoliamidas, tales como, por ejemplo, las descritas en el documento FR 2252840 A, así como sus polímeros reticulados solubles en agua, derivados de los mismos de quitina catiónica, tales como, por ejemplo, quitosanos cuaternizados, opcionalmente distribuidos de forma microcristalina, productos de condensación de dihalogenoalquilos, tales como, por ejemplo, dibromobutano que comprende bisdialquilaminas, tales como, por ejemplo, bisdimetilamino-1,3-propano, goma guar catiónica, tal como, por ejemplo, Jaguar® CBS, Jaguar® C-17, Jaguar® C-16 de la compañía Celanese, polímeros de sal de amonio cuaternizado, tales como, por ejemplo, Mirapol® A-15, le Mirapol® AD-1, Mirapol® AZ-1 de la compañía Miranol.

Polímeros aniónicos, zwitteriónicos, anfóteros y no iónicos, se pueden considerar, tales como, por ejemplo, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, copolímeros de vinilpirrolidona/acrilato de vinilo, copolímeros de acetato de vinilo/maleato de butilo/acrilato de isobornilo, copolímeros de metilviniléter/anhidrido del ácido maleico y sus ésteres, ácidos poliacrílicos reticulados con polioles, y copolímeros, no reticulados de cloruro de acrilamidopropiltrimetilamonio/acrilato, copolímeros de octilacrilamida/metacrilato de metilo/metacrilato de tert-butilaminoetilo/metacrilato de 2-hidroxipropilo, olivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, terpolímeros de vinilpirrolidona/metacrilato de dimetilaminoetilo/vinil caprolactama, así como, opcionalmente, ésteres de celulosa derivados y siliconas.

#### Compuestos que contienen silicona

Los compuestos que contienen silicona apropiados son, por ejemplo, dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos, siliconas cíclicas, así como compuestos a base de silicona que son modificados con amino, modificados con ácidos grasos, modificados con alcohol, modificados con poliéter, modificados con epoxi, modificados con fluoro, modificados con glucósidos y/o modificado con alquilo, que puede ser, a temperatura ambiente, tanto en forma líquida como en forma de resinas. Además, son apropiadas las simeticonas, en cuyo caso son mezclas de dimeticonas con una longitud de cadena intermedia de 200 a 300 unidades de dimetilsiloxano y silicatos hidrogenados.

#### Filtro de protección contra los rayos UV

Los factores de protección UV se refieren, por ejemplo, a sustancias orgánicas que están presentes a temperatura ambiente en forma cristalina o líquida y que son capaces de absorber la radiación ultravioleta y que devuelven la energía almacenada en forma de radiación de onda muy larga, por ejemplo, calor. Los filtros UV-B pueden ser solubles en aceite o agua. Las sustancias que son solubles en aceite pueden incluir, por ejemplo, las siguientes:

- 3-bencilideno alcanfor o 3-bencilideno noralcanfor y derivados de los mismos, por ejemplo, 3-(4-metilbencilideno) alcanfor;
- derivados del ácido 4-aminobenzoico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico, éster 2-octílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico y el éster amílico del ácido 4-(dimetilamino)benzoico;
- ésteres del ácido cinámico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico, el éster propílico del ácido 4-metoxicinámico, el éster isoamílico del ácido 4-metoxicinámico, el éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-fenilcinámico (octocrileno);
- ésteres del ácido salicílico, preferiblemente el éster 2-etilhexílico del ácido salicílico, el éster 4-isopropilbencílico del ácido salicílico, el éster monometílico del ácido salicílico;
- derivados de benzofenona, preferiblemente 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona;
- ésteres del ácido benzalmalónico, preferiblemente ésteres de 2-etilhexilo del ácido 4-metoxibenzomalónico;
- derivados de triazina, tales como, por ejemplo, 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi)-1,3,5-triazina y octil triazona o dioctil butamido triazona (Uvasorb® HEB);
- propano-1,3-dionas, tales como, por ejemplo, 1-(4-tert-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona;
- derivados del cetotriciclo (5.2.1.0) decano.

Las sustancias que son solubles en agua y que pueden ser consideradas incluyen:

- ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y las sales alcalinas, alcalino-térreas, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y glucamonio de los mismos;
- derivados del ácido sulfónico de benzofenonas, preferiblemente ácidos 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónicos y las sales de los mismos;
- derivados del ácido sulfónico de 3-bencilideno alcanfor, tales como por ejemplo ácidos 4-(2-oxo-3-bornilidenometil) bencenosulfónicos y ácidos 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilideno) sulfónicos y las sales de los mismos.

Los filtros UVA típicos pueden incluir en particular derivados de benzoilmetanos, tales como, por ejemplo, 1-(4'-tert-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol® 1789), 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)propano-1,3-diona así como los compuestos de enamina de los mismos. Los filtros UVA y UVB se pueden utilizar naturalmente como una mezcla. Las combinaciones particularmente ventajosas comprenden derivados de benzoilmetano, tales como, por ejemplo, 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano (Parsol® 1789) y éster 2-etilhexílico del ácido 2-ciano-3,3-fenilcinámico (octocrileno) en combinación con un éster del ácido cinámico, preferiblemente éster 2-etilhexílico del ácido 4-metoxicinámico y/o éster propílico del ácido 4-metoxicinámico y/o el éster isoamílico del ácido 4-metoxicinámico. Las combinaciones de este tipo son particularmente ventajosas cuando se combinan con filtros que son solubles en agua, tales como, por ejemplo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, y las sales alcalinas, alcalinotérreas, amonio, alquilamonio, alcanolamonio y glucamonio de los mismos.

Junto con las sustancias solubles mencionadas, también se pueden considerar, para este fin, pigmentos no solubles, es decir, óxidos o sales de metales finamente dispersos. Los óxidos metálicos apropiados pueden incluir, en particular, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de zinc, así como óxidos de hierro, circonio, silicio, manganeso, aluminio, cerio, así como mezclas de los mismos. Se utilizan, como las sales, silicato (talco), sulfato de bario y estearato de zinc. Los óxidos y sales se utilizan en forma de pigmentos para emulsiones que protegen y cuidan la piel y para cosméticos decorativos. Por lo tanto, las partículas deben tener un diámetro intermedio inferior a 100 nm, preferiblemente de 5 a 50 nm y en particular de 15 a 30 nm. Pueden tener una forma esférica y también se pueden utilizar como partículas que tienen una forma que es elipsoide o que diverge de la forma esférica de diferentes maneras. Los pigmentos también pueden actuar superficialmente, es decir, estar en forma hidrofílica o hidrófoba. Ejemplos típicos son dióxidos de titanio recubiertos, tales como, por ejemplo, dióxido de titanio T 805 (Degussa) o Eusolex® T2000 (Merck). Se pueden considerar, como agentes de recubrimiento hidrófobos, sobre todo siliconas y, en particular, trialcoxotilsilanos o simeticonas. Se prefiere el uso, como agentes para la protección contra los efectos del sol, de los nano- o micropigmentos. Se utiliza preferiblemente óxido de zinc micronizado.

#### Sustancias biogénicas y antioxidantes

Se entiende por sustancias biogénicas, por ejemplo, tocoferol, acetato de tocoferol, palmitato de tocoferol, ácido ascórbico, ácido (desoxi)ribonucleico y los productos de fragmentación de los mismos, β-glucanos, retinol, bisabol, alantoína, fitantriol, pantenol, ácidos AHA, aminoácidos, ceramidas, pseudoceramidas, aceites esenciales, extractos de plantas, así como, por ejemplo, extracto de prunus, extracto de bambaranus y complejos que contienen vitaminas.

Los antioxidantes interrumpen la cadena de reacción fotoquímica que comienza cuando la radiación UV penetra en la piel. Ejemplos típicos de los mismos son aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y derivados de los mismos, imidazoles (por ejemplo, ácido urocánico) y derivados de los mismos, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y los derivados de los mismos (por ejemplo, anserina), carotinoide, carotina (por ejemplo α-carotina, β-carotina, licopina) y los derivados de los mismos, ácidos clorogénicos y los derivados de los mismos, ácidos lipoicos y los derivados de los mismos (por ejemplo, ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tiorredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y los ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo de los mismos, ésteres de palmitoilo, oleilo, γ-linoleilo, colesterilo y glicerolo de los mismos) así como las sales de los mismos. Ácido tioldipropiónico, tioldipropionato de dilaurilo, diestearil-tioldipropionato y derivados de los mismos, ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales), así como compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butioninasulfoximina, homocisteinasulfoximina, butioninasulfuro, penta-, hexa-, heptationinasulfoximina) en dosis compatibles (por ejemplo, pmol hasta μmol/kg). Otros agentes quelantes metálicos (por ejemplo, ácidos grasos α-hidroxi, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferina), α-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico), ácido humínico, ácido gálico, extractos gálicos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y los derivados de los mismos, ácidos grasos insaturados y los derivados de los mismos (por ejemplo, ácido γ-linolénico, ácido linólico, ácido oleico), ácido fólico y los derivados de los mismos, ubiquinona y ubiquinol y los derivados de los mismos, vitamina C y los derivados de los mismos (por ejemplo, palmitato ascorbílico, fosfato de ascorbilo Mg, acetato ascórbico), tocoferoles y los derivados de los mismos (por ejemplo acetato de vitamina E), vitamina A y los derivados de los mismos (palmitato de vitamina A), así como benzoato de coniferilo de resina benzoica, ácido rutínico y los derivados de los mismos, α-glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralideno glucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido de resina nordihidro guajak, ácido nordihidroguajarético, trihidroxibutirofenona, ácido úrico y los derivados de los mismos, manosa y los derivados de la misma, superóxido-dismutasa, zinc y los derivados de los mismos (por ejemplo, ZnO, ZnSO<sub>4</sub>),

selenita y los derivados de la misma (por ejemplo, seleno-metionina), estilbena y sus derivados (por ejemplo, óxido de estilbena, óxido trans-estilbena) y derivados apropiados de acuerdo con la presente invención (sales, ésteres, éteres, azúcar, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de las sustancias activas mencionadas.

Desodorantes y sustancias que inhiben los gérmenes

- 5 Los desodorantes cosméticos (agentes desodorantes) actúan contra los olores corporales, los ocultan o los eliminan. Los olores corporales resultan de la influencia de bacterias presentes en la piel sobre la transpiración apocrina, y se forman productos de descomposición que tienen el olor desagradable. Algunos desodorantes contienen en consecuencia ingredientes activos que actúan como agentes inhibidores de gérmenes, inhibidores enzimáticos, agentes que absorben olores o que los ocultan.

10 Agentes que inhiben gérmenes

- 15 Todas las sustancias que son eficaces contra bacterias gram-positivas son particularmente apropiadas como agentes para inhibir gérmenes, por ejemplo, ácido 4-hidroxibenzoico y las sales de los mismos y ésteres, N-(4-clorofenil)-N'-(3,4-diclorofenil) urea, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil(triclosan)éter, 4-cloro-3,5-dimetilfenol, 2,2-metilen-bis(6-bromo-4-clorofenol), 3-metil-4-(1-metiletil)fenol, 2-bencil-4-clorofenol, 3-(4-clorofenoxi)-1,2-propanodiol, 3-yodo-2-propinilbutilcarbamato, clorexidina, 3,4,4'-triclorocarbanilida (TTC), sustancias olfativas antibacterianas, timol, aceite de timina, eugenol, aceite de clavo, metanol, aceite de menta, farnesol, fenoxietanol, monocaprinato de glicerol, monocaprilato de glicerol, monolaurato de glicerol (GML), monocaprinato de diglicerol (DMC) N-alquilamida del ácido salicílico, tal como, por ejemplo, n-octilamida del ácido salicílico o n-decilamida del ácido salicílico.

Inhibidores de enzimas

- 20 Los inhibidores de la esterasa son particularmente apropiados como inhibidores enzimáticos. En este caso, se trata preferiblemente de citratos de trialquilo, por ejemplo, citrato de trimetilo, citrato de tripropilo, citrato de triisopropilo, citrato de tributilo y, en particular, citrato de trietilo (Hydagen® CAT). Las sustancias inhiben la actividad enzimática y consecuentemente reducen la formación de olores. Otras sustancias que pueden ser consideradas como inhibidores de esterasa son el sulfato de esteroles o el fosfato de esteroles tales como, por ejemplo, el sulfato o fosfato de lanosterina, cloesterina, campesterina, estigmasterina, sistosterina, ácidos dicarbónicos y el éster de los mismos, tales como, por ejemplo, ácido glutárico, el éster monoetilico del ácido glutárico, el éster dietílico del ácido glutárico, ácido adípico, el éster monoetilico del ácido adípico, el éster dietílico del ácido adípico, ácido malónico y el éster dietílico del ácido malónico, ácido hidroxycarbónico y los ésteres de los mismos, así como, por ejemplo, ácido cítrico, ácido maleico, ácido tartárico o el éster dietílico del ácido tartárico así como glicinato de zinc.

30 Agentes absorbentes de olores

- Las sustancias apropiadas para actuar como agentes absorbentes de olores son aquellas que admiten compuestos que forman olores y que se pueden fijar adicionalmente. Reducen la presión parcial de los diversos componentes y, por consiguiente, reducen su velocidad de propagación. Por consiguiente, es importante que los perfumes permanezcan sin cambios. Los agentes que absorben los olores no tienen ninguna eficacia antibacteriana. Contienen, por ejemplo, como componente principal, un complejo de sal de zinc del ácido ricinoleico y, en particular, sustancias olfativas neutras que son conocidas para el experto en el arte como agentes de fijación, tales como, por ejemplo, extractos de labdanum, por ejemplo, o extractos de styrax o derivados específicos del ácido abiético. Las sustancias olfativas o aceites de perfume se utilizan como productos que enmascaran los olores y que confieren a los desodorantes, además de su función como productos que enmascaran los olores, un aroma. Los aceites de perfume pueden incluir, por ejemplo, mezclas de sustancias olfativas naturales y sintéticas. Las sustancias olfativas naturales son extractos de plantas, tallos y hojas, frutos, corteza de fruta, raíces, madera, hierbas y plantas aromáticas, agujas, ramas, así como resinas y bálsamos naturales. También es posible utilizar materias primas de origen animal, tales como, por ejemplo, civeta y castor. Los compuestos olfativos sintéticos típicos son productos del tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Los compuestos de sustancias olfativas del tipo éster son, por ejemplo, acetato de bencilo, acetato de p-tert-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estirilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, éter bencilético y aldehídos incluyen, por ejemplo, alcanales lineales que tienen de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxiacetaldehído, ciclamen aldehído, hidroxicitronelal, lialil y bourgeonal; las cetonas incluyen iononas y metilcedrilcetona, los alcoholes incluyen anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, alcohol feniletílico y terpineol; los hidrocarburos incluyen principalmente los terpenos y balsámicos naturales. Preferiblemente, sin embargo, se utilizan mezclas de diversas sustancias olfativas y juntas producen un aroma intenso. Los aceites esenciales que tienen una volatilidad relativamente baja y que se utilizan principalmente como compuestos aromáticos también son apropiados como aceites de perfume, por ejemplo, aceite de salvia, aceite de manzanilla, aceite de clavo, aceite de bálsamo, aceite de menta, aceite de hoja de canela, aceite de flor de lima, aceite de baya de enebro, aceite de vetiver, aceite de oliban, aceite de galbanum, aceite de labolanum y aceite de lavanda. Se utilizan preferiblemente aceite de bergamota, dihidromircenol, lialil, liral, citronelol, alcohol feniletílico, aldehído  $\alpha$ -hexilcinámico, geraniol, bencil acetona, aldehído ciclamen, linalol, boisambrene-forte, ambroxano, indol, hedione, sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alilamilo, ciclovertal, aceite de lavanda, muscat, aceite de salvia,  $\beta$ -damascona, aceite de geranio bourbon, salicilato de

ciclohexilo, vertofix coeur, iso-E-super, fijolida NP, evernilo, gamma iraldeína, ácido fenilacético, acetato de geranilo, acetato de bencilo, óxido de rosa, romilato, irotilo y floramato, solos o en mezcla.

#### Antitranspirantes

5 Los antitranspirantes o desodorantes reducen, al influir en la actividad de las glándulas sudoríparas ecrinas, la formación de sudor y también actúan contra la humedad de las axilas y los olores corporales. Las formulaciones acuosas o anhidras para antitranspirantes generalmente contienen las siguientes sustancias:

- sustancias astringentes,
- componentes grasos,
- agentes emulsionantes no iónicos,
- 10 • agentes coemulsionantes,
- agentes de consistencia,
- aditivos, tales como agentes espesantes o agentes complejantes y/o
- solventes no acuosos tales como, por ejemplo, etanol, propilenglicol y/o glicerol.

15 Sobre todo, las sales de aluminio, circonio o zinc son apropiadas como sustancias antitranspirantes astringentes. Los ingredientes activos antihidróticos apropiados de este tipo son, por ejemplo, cloruro de aluminio, clorhidrato de aluminio, diclorhidrato de aluminio, sesquiclorhidrato de aluminio y los compuestos complejos de los mismos, por ejemplo, con 1,2 propilenglicol, hidroxialantoinato de aluminio, tartrato de cloruro de aluminio, triclorhidrato de aluminio y circonio, tetraclorhidrato de circonio y aluminio, pentaclorhidrato de aluminio y circonio y compuestos complejos de los mismos, por ejemplo, con aminoácidos, tales como glicerol. Al mismo tiempo, los aditivos convencionales solubles en agua o

20 solubles en aceite pueden estar presentes en antitranspirantes en bajas cantidades. Los aditivos solubles en aceite pueden ser, por ejemplo:

- aceites esenciales que huelen agradable, protegen la piel o son antiinflamatorios,
- ingredientes activos sintéticos que protegen la piel y/o
- aceites de perfume solubles en aceite.

25 Los aditivos convencionales solubles en agua son, por ejemplo, conservantes, sustancias olfativas solubles en agua, agentes para regular el valor del pH, por ejemplo, mezclas de solución reguladora, agentes espesantes solubles en agua, por ejemplo, polímeros solubles sintéticos o naturales, por ejemplo, goma de xantano, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona u óxido de polietileno de alto peso molecular.

#### Agentes formadores de película

30 Los agentes formadores de película convencionales son quitosano, quitosano microcristalino, quitosano cuaternizado, polivinilpirrolidona, copolimerizados de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polímeros de la serie de ácidos acrílicos, derivados de celulosa cuaternarios, colágeno, ácido hialurónico o las sales de los mismos y compuestos similares.

#### Sustancias antipeliculares

35 Las sustancias antipeliculares pueden incluir piroctona olamina (sal de 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridinonmonoetanolamina), Baypival® (climbazol), Ketoconazol (4-acetil-1-(4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-c-4-ilmetoxifenil]piperazina, Ketoconazol, Elubiol, sulfuro coloidal de disulfuro de selenio, monooleato de polietilenglicol sorbitano sulfuroso, polietoxilato de azufre ricinólico, destilados de goufron/azufre, ácido salicílico (o conjuntamente con hexaclorofeno), la sal sódica de sulfosuccinato monoetanolamida del ácido undexileno, Lamepon® UD (un condensado de proteína del ácido undexileno), piritona de zinc, piritona de aluminio y piritona de

40 magnesio/sulfato de dipiritona de magnesio.

#### Agentes de expansión

Es posible utilizar, como agentes de expansión para la fase acuosa, montmorillonita, sustancias minerales de arcilla pemulén, así como tipos de carbopol modificados por el alquilo (Goodrich). Otros polímeros o agentes de expansión apropiados pueden tomarse de una lectura de R. Lochhead en Cosm. Toil. 108, 95(1993).

45 Agentes repelentes de insectos

Es posible considerar, como un repelente de insectos, N,N-dietil-m-toluamida, 1,2-pentanodiol y etil butilacetilaminopropionato.

Agentes autobronceadores y agentes despigmentantes

5 La dihidroxiacetona es adecuada como agente autobronceador. Los inhibidores de la tirosina que previenen la formación de melanina y que se utilizan en soluciones de despigmentación pueden incluir arbutina, ácido ferúlico, ácido kójico, ácido cumarínico y ácido ascórbico (vitamina C).

Hidrótropos

10 Con el fin de mejorar el comportamiento de fluidez, se pueden utilizar, entre otros, hidrótropos, tales como, por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico y polioles. Los polioles que se consideran en este caso preferiblemente tienen de 2 a 15 átomos de carbono y al menos 2 grupos hidroxilo. Los polioles pueden contener además otros grupos funcionales, en particular grupos amino, o pueden ser modificados con nitrógeno. Ejemplos típicos son:

- glicerol;

- alquilenglicol, tal como, por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, así como polietilenglicol que tiene un peso molecular medio de 100 a 1.000 daltons;

15 • mezclas técnicas de oligoglicerol con un grado de condensación desde 1.5 a 10, tales como, por ejemplo, mezclas técnicas de diglicerol con un contenido de diglicerol desde 40 a 50% en peso;

- compuestos de metilol, tales como, por ejemplo, trimetiloetano, trimetilolpropano, trimetilolbutano, pentaeritritol y dipentaeritritol;

20 • alquilglucósidos débiles, en particular aquellos que tienen de 1 a 8 átomos de carbono en el residuo alquilo, tal como, por ejemplo, butilglucósido y metilglucósido;

- alcoholes de azúcares que tienen de 5 a 12 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, sorbitol o manitol,

- azúcar que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, glucosa o sacarosa;

- azúcares amino, tales como glucamina;

- dialcohol aminas, tales como dietanolamina o 2-amino-1,3-propanodiol.

25 Agentes conservantes

Los agentes conservantes apropiados incluyen, por ejemplo, fenoxietanol, una solución de formaldehído, parabeno, pentanodiol y ácido sórbico, así como complejos de plata que son conocidos bajo la referencia comercial Surfactive® y otras clases de sustancias establecidas en el anexo 6, partes A y B de las regulaciones para cosméticos.

Aceites aromáticos y perfumes

30 Los aceites de perfume incluyen mezclas de sustancias olfativas sintéticas y naturales. Las sustancias olfativas naturales son extractos de plantas (lirio, lavanda, rosa, jazmín, neroli, Ylang-Ylang), tallos y hojas (geranio, pachuli, petit grain), frutas (anís, cilantro, comino, enebro), cáscara de fruta (bergamota, limón, naranja), raíces (nuez moscada, angélica, apio, cardamomo, costus, iris, calmus), maderas (madera de pino, sándalo, madera de guayacán, cedro, rosa), hierbas y plantas aromáticas (estragón, hierba de limón, salvia, tomillo), agujas y ramas (picea, abeto, pino, pino de montaña enano), resinas y bálsamos naturales (galbanum, elemi, benjuí, mirra, incienso, opoponax). También se pueden considerar sustancias animales crudas tales como, por ejemplo, civeta y castor. Los compuestos olfativos sintéticos típicos son productos del tipo éster, éter, aldehído, cetona, alcohol e hidrocarburo. Las sustancias olfativas del tipo éster son, por ejemplo, acetato de bencilo, isobutirato de fenoxietilo, acetato de p-tert-butilciclohexilo, acetato de linalilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de feniletilo, benzoato de linalilo, formiato de bencilo, glicinato de etilmetilfenilo, propionato de alilciclohexilo, propionato de estirilo y salicilato de bencilo. Los éteres incluyen, por ejemplo, éter de bencilo etilo, y aldehídos incluyen, por ejemplo, alcanales lineales que tienen de 8 a 18 átomos de carbono, citral, citronelal, citroneliloxiacetalaldehído, ciclamen aldehído, hidroxicitronelal, lilial y bourgeonal; las cetonas incluyen iononas,  $\alpha$ -isometilionona y metilcedrilcetona, los alcoholes incluyen anetol, citronelol, eugenol, isoeugenol, geraniol, linalol, alcohol fenilético y terpineol; los hidrocarburos incluyen principalmente los terpenos y bálsamos naturales.

35 Preferiblemente, sin embargo, se utilizan mezclas de diversas sustancias olfativas, que juntas producen un perfume vívido. Los aceites esenciales que tienen baja volatilidad y que se utilizan principalmente como componentes aromáticos también son apropiados como aceites perfumados, por ejemplo, aceite de salvia, aceite de manzanilla, aceite de clavo, aceite de melisa, aceite de menta, aceite de hoja de canela, aceite de flor de lima, aceite de baya de enebro, Aceite de vetiver, aceite de oliban, aceite de galbanum, aceite de labolanum y aceite de lavanda. El uso se hace preferiblemente

40

45

5 de aceite de bergamota, dihidromircenol, lilial, liral, citronelol, alcohol feniletílico, aldehído  $\alpha$ -hexilsuccinámico, geraniol, bencil acetona, aldehído ciclamen, linalol, boisambrene-forte, ambroxan, indol, hedione, sandelice, aceite de limón, aceite de mandarina, aceite de naranja, glicolato de alilamilo, ciclovertal, aceite de lavanda, muscat, aceite de salvia,  $\beta$ -damascona, bourbon de aceite de geranio, salicilato de ciclohexilo, vertofix coeur, iso-E-super, fijolide NP, evernyle, iraldeina gamma, ácido fenilacético, acetato de geranilo, acetato de bencilo, óxido de rosa, romilato, irotilo y floramato, solos o en mezcla.

Los perfumes incluyen, por ejemplo, aceite de menta, aceite de hierbabuena, aceite de anís, aceite de anís estrellado, aceite de alcaravea, aceite de eucalipto, aceite de hinojo, aceite de limón, aceite de girasol, aceite de clavo, mentol y similares.

10 Colorantes

15 Los colorantes que se pueden utilizar incluyen las sustancias permitidas y apropiadas para fines cosméticos, tales como, por ejemplo, las que se enumeran en la publicación «Kosmetische Färbemittel» der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Edition Chemie, Weinheim, 1984, p.81-106. Los ejemplos incluyen el rojo de cochinilla A (C.I.16255), el azul patentado V (C.I. 42051), indigotina (C.I. 73015), clorofilina (C.I. 75810), quinolina amarilla (C.I. 47005), dióxido de titanio (C.I. 77891), azul de indantreno RS (C.I. 69800) y laca de garance (C.I. 58000). También es posible utilizar luminol como colorante luminiscente. Estos colorantes se utilizan convencionalmente en concentraciones de 0.001 a 0.1% en peso con respecto a la mezcla total.

20 La proporción total de aditivos y preparados aditivos puede ser de 1 a 50, preferiblemente de 5 a 40% en peso, con relación al agente. La producción del agente puede llevarse a cabo mediante procesos en estado frío o caliente, y preferiblemente se lleva a cabo el trabajo de acuerdo con un proceso de temperatura de inversión de fase.

Otro objeto de la presente invención se refiere a preparaciones cosméticas que contienen un fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales del fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I)



25 donde R1 es un grupo acetilo,

donde R2 es -OH,

en donde AA es la secuencia Gln-Asp-Val-His correspondiente a las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1,

para estimular la producción de proteínas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en colágeno, elastina y proteoglicanos.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Efectos sobre el crecimiento de los fibroblastos humanos de la dermis

El objeto de esta prueba es examinar las actividades de regeneración y revitalización de cultivos de fibroblastos humanos de la dermis in vitro.

35 Se incubaron fibroblastos humanos de la dermis en un medio estándar para cultivos celulares con suero fetal de ternera (FCS). Después del cultivo durante un día a 37°C y con un contenido de CO<sub>2</sub> al 5%, se cambió el medio para un medio estándar con diferentes concentraciones de péptidos. Después de una incubación adicional durante tres días y seis días, se estableció el número de células vivas estableciendo el contenido de células de ADN con una sonda fluorescente (Hoechst 33258).

40 Los resultados se exponen en la Tabla 1 en forma de un valor medio basado en las cuatro pruebas por triplicado en % con respecto a un medio de control, cuyo medio estándar no contenía ningún aditivo.

Tabla 1

Péptido	Concentración en %	ADN después del cultivo durante 3 días	ADN después del cultivo durante 6 días
Control		100	100
Gln-Asp-Val-His	0.001	162	119

	0.003	155	115
--	-------	-----	-----

El fragmento de PTH (29-32) correspondiente a las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No: 1 (Gln-Asp-Val-His) estimula el crecimiento de fibroblastos humanos de la dermis cultivados a partir de biopsias de sujetos adultos sanos. La actividad es todavía detectable después de 6 días, incluso sin ningún cambio en el medio de cultivo celular.

5 Ejemplo 2: Efecto en los perfiles de ARNm de fibroblastos humanos de la dermis

El objetivo de este estudio es detectar la variación del perfil de ARNm del fibroblasto humano de la dermis, inducida por tratamiento con el fragmento peptídico PTH (29-32).

10 Los fibroblastos humanos de la dermis, normales se cultivaron en medio estándar suplementado con suero fetal de ternera (FCS) durante tres días en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5%. Después de los cultivos, el medio se cambió por ya sea un medio estándar suplementado con fragmento peptídico de PTH (29-32) a 5 µg/mL o no. Después de una incubación de ya sea 3 o 24 horas, se detuvieron los cultivos y se extrajeron los ARN totales de los diferentes cultivos. Los ADNc obtenidos a partir de ARN tratados con péptidos o de ARN no tratados se marcaron con cianina-3 y cianina-5, respectivamente.

15 La mezcla de ADNc tratados y no tratados se hibridó en una matriz de ADNc comercialmente Panhuman® 10K (MW Biotech, Roissy Charles-de-Gaulle, Francia) que permite estudiar cerca de 10.000 expresiones génicas. Después de un lavado altamente riguroso, se midieron las fluorescencias de cianina-3 y cianina-5, permitiendo evaluar una relación de expresión no tratada frente a la tratada de cada gen analizado.

La Tabla 2 muestra el análisis de genes relevantes de dos ensayos independientes. Los resultados se expresan como Log<sub>2</sub> de la relación entre la expresión medida de genes en las condiciones tratadas vs no tratadas.

20 Tabla 2: Análisis de la expresión génica en la matriz de ADNc

Descripción			Análisis después de 3 h de incubación		Análisis después de 24 h de incubación	
Familia	gen	nombre	Log2 (tratado/no tratado)	Evolución de la expresión	Log2 (tratado/no tratado)	Evolución de la expresión
Señal TGF	tgfr3	Factor de crecimiento transformante, beta receptor III (betaglicano,);	2,00	aumento	1,54	aumento
Factor de crecimiento	ctgf	Factor de crecimiento del tejido conjuntivo	0,77	aumento	0,74	aumento
Factor de crecimiento	fgf2	Factor de crecimiento de fibroblastos 2;	0,86	aumento	ND	ND
Matriz extracelular	colla1	Colágeno alfa 1 tipo I	0,93	aumento	ND	ND
Matriz extracelular	itgb5	Integrina, beta 5	0,05	sin variación	0,68	aumento
Matriz extracelular	itgb4	Integrina, beta 4	ND	ND	1,15	aumento
Matriz extracelular	itga2b	Integrina alfa 2b;	0,50	aumento	0,15	sin variación
Control de la matriz extracelular	timp1	Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1	0,15	aumento	-0,25	sin variación
Proteoglicano	cspg2	Sulfato de condroitina 2 (versican)	1,32	aumento	1,20	aumento
Proteoglicano	bgn	Biglicano	2,16	aumento	0,66	aumento

Proteoglicano	gpcl	Glipicano 1 precursor;	-0,17	sin variación	0,73	aumento
DEJ	nid	Nidógeno (enactina);	1,76	aumento	0,58	aumento
DEJ	thbsl	Trombospondina 1;	ND	ND	1,52	aumento
ND: no determinado						

5 El fragmento peptídico PTH (29-32) estimula la expresión de algunos genes, que pertenecen a diferentes familias, tales como factores de crecimiento (factor de crecimiento de tejido conectivo y factor de crecimiento de fibroblastos 2), componentes de la matriz extracelular (colágeno I, o muchos proteoglicanos), componentes del DEJ (nidógeno, trombospondina). Este análisis de perfil de ARN muestra que el fragmento peptídico PTH (29-32) estimula la expresión de muchos genes de fibroblastos fuertemente implicados en la calidad de la piel.

Ejemplo 3: Estimulación de la síntesis de lumicano sobre fibroblastos humanos de la dermis envejecida

### 3.1. Protocolo

#### Reactivos

10 El anticuerpo monoclonal anti-lumicano y el anticuerpo secundario FITC conjugado se obtuvieron de COGER, París.

PBS (solución salina estandarizada con fosfato-pH 7.2) y se obtuvieron de SIGMA, L'Isle d'Abeau Chesnes.

IL4 (control positivo) se obtuvo de SIGMA.

#### Cultivo de fibroblastos humanos primarios de la dermis

15 Se prepararon suspensiones de células de fibroblastos humanos de la dermis por digestión estándar mediante colagenasa de muestras de dermis de adultos humanos recogidas de cirugía plástica.

Después de pasajes repetidos (modelo Hayflick) para imitar el envejecimiento in vitro, se sembraron fibroblastos humanos de la dermis en DMEM, durante 2 días a 37°C, CO<sub>2</sub>=5%. A continuación, se introduce acetil-QDVH (1 y 3 µg/mL) y después de 6 días de incubación a 37°C, CO<sub>2</sub>=5%, se evalúa la expresión de la síntesis de lumicano en placas de vidrio por inmunocitoquímica.

20 La cuantificación de la tinción se llevó a cabo mediante análisis de imagen.

Los resultados se expresan como la suma del producto de número de píxeles por valores detectados en verde (unidad arbitraria).

### 3.2 Resultados

Sin tratamiento, los fibroblastos humanos de la dermis en cultivo expresaron una pequeña cantidad de lumicano.

25 El tratamiento de los fibroblastos humanos de la dermis con acetil-Gln-Asp-Val-His (=Acetil-QDVH) ha permitido un aumento de la expresión de lumicano en el cultivo.

El tratamiento por la IL-4 de control positivo, también ha inducido un aumento de la expresión de lumicano en el cultivo de fibroblastos.

	Control sin tratamiento (DMEM)	Tratados con IL-4 a 0.1 µg/mL	Tratados con acetil-QDVH a 1 µg/mL	Tratados con acetil-QDVH a 3 µg/mL
Suma del producto del número de píxeles por valores detectados verdes para lumicano (unidad arbitraria)	1 500 10 <sup>3</sup> ± 206 10 <sup>3</sup>	2 603 10 <sup>3</sup> ± 690 ±	2 488 10 <sup>3</sup> ± 392 10 <sup>3</sup> (**)	3 230 10 <sup>3</sup> ± 490 10 <sup>3</sup> (***)
Estadística: media ± SEM Prueba PLSD de Fisher (**) p < 0.02 (***) p = 0.0001				

Estos resultados muestran que acetil-QDVH ha estimulado significativamente la expresión de lumicano con un efecto dependiente de la dosis.

5 Ejemplo 4: estimulación de la expresión de la expresión génica del colágeno tipo I a partir de fibroblastos humanos de la dermis

4.1. Protocolo

Reactivos

El kit para qRT-PCR se obtuvo de ROCHE (MEYLAN 38242 FRANCIA). TGFβ (control positivo) se obtuvo de SIGMA.

Cultivo de fibroblastos humanos de la dermis

10 Los fibroblastos humanos de la dermis se sembraron y se incubaron durante 3 a 5 días a 37°C, CO<sub>2</sub>=5%.

Después del intercambio de medio de cultivo celular a un medio de cultivo celular definido con los productos que se van a ensayar, incubación durante 1 día a 37°C, CO<sub>2</sub>=5%. La recuperación de las células y la numeración antes de la recuperación de ARN de fibroblastos humanos de la dermis cultivados in vitro.

El nivel de ARNm que codifica el colágeno tipo I se evaluó mediante RT-PCR cuantitativa o RT-PCR en tiempo real.

15 Los resultados se expresan en primer lugar por el punto de cruce (CP) que se refiere al número de ciclos requerido para el aumento de una fluorescencia distinta. A continuación, los resultados de cada muestra se calculan como una relación que se refiere a un gen de referencia o gen de "mantenimiento": CP de la diana/CP del gen de referencia. Se utilizó el gen EF1α como gen de control interno para normalizar la evaluación del ARNm.

4.2 Resultados

	Relación frente a calibrador
Medio de control	0.75
TGFβ a 10 ng/mL	2.12
Acetil-QDVH a 3 μg/mL	1.05
Acetil-QDVH a 10 μg/mL	1.18

20

El TGFβ ha aumentado fuertemente la tasa de expresión génica del colágeno tipo I en fibroblastos humanos de la dermis. Este resultado valida el ensayo sobre fibroblastos cultivados.

El péptido acetil-QDVH ha aumentado significativamente la tasa de expresión génica del colágeno tipo I en fibroblastos humanos de la dermis.

25 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Cognis Francia S.A.

<120> Preparaciones cosméticas que contienen fragmentos de PTH

<130> C2922

<160> 1

30 <170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

ES 2 611 984 T3

<213> Artificial

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(7)

5 <223> secuencia artificial

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> secuencia artificial

10 <400> 1

Leu Gln Asp Val His Asn Phe  
1 5

**REIVINDICACIONES**

1. Uso cosmético de un fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales del fragmento peptídico de hormona paratiroidea de acuerdo con la fórmula (I)



5 donde R1 es un grupo acetilo,

donde R2 es -OH,

en donde AA es la secuencia Gln-Asp-Val-His correspondiente a las posiciones 2 a 5 de la SEQ ID No. 1,

para estimular la producción de proteínas de matriz seleccionadas del grupo que consiste en colágeno, elastina y proteoglicanos.

10 2. Uso cosmético de acuerdo con la reivindicación 1, en donde His se sustituye por un aminoácido seleccionado del grupo que comprende Leu, Ile, Nle, Met, Val, Ala, Trp o Phe.

3. Uso cosmético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque los fragmentos peptídicos se obtienen por síntesis química o enzimática y por hidrólisis controlada de proteínas naturales de microorganismos, plantas o animales que contienen la secuencia.

15 4. Uso cosmético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el proteoglicano es lumicano y/o sindecano.

5. Uso cosmético de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los fragmentos peptídicos o las sales de los fragmentos peptídicos se utilizan a una concentración de 0.01 a 1000 ppm.