

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 360**

51 Int. Cl.:

A61K 8/58 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09368034 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2172186**

54 Título: **Complejo que asocia un derivado orgánico de silicio con unos fragmentos calibrados de ácido hialurónico, para una acción preventiva y reparadora de los daños cutáneos**

30 Prioridad:

03.10.2008 FR 0805479

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

06.06.2017

73 Titular/es:

**EXSYMOL S.A.M. (100.0%)
4 AVENUE ALBERT II
98000 MONACO, MC**

72 Inventor/es:

SEGUIN, MARIE-CHRISTINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 615 360 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

Complejo que asocia un derivado orgánico de silicio con unos fragmentos calibrados de ácido hialurónico, para una acción preventiva y reparadora de los daños cutáneos.

5 La invención se refiere a un complejo que asocia un derivado orgánico de silicio con uno o varios fragmentos calibrados de ácido hialurónico, y a su utilización en la prevención o la reparación de los daños cutáneos.

10 Polisacárido lineal constituido por unidades repetitivas de ácido D-glucurónico y de N-acetil-D-glucosamina, el ácido hialurónico se encuentra en la matriz extracelular de numerosos tejidos conjuntivos (piel, tendones, músculos, etc.), más exactamente en forma de un polianión llamado "hialuronano".

15 En la piel por ejemplo, el ácido hialurónico ("HA" a continuación) es uno de los componentes principales. Es en efecto encontrado en una cantidad importante en las matrices extracelulares dérmicas y epidérmicas. Sus propiedades hidrófilas y viscoelásticas hacen de él un actor esencial en el mantenimiento de la hidratación, del volumen y de la cohesión cutánea.

20 El HA sintetizado por los fibroblastos y los queratinocitos ("HA nativo" a continuación) existe principalmente bajo forma de polímeros de muy alto peso molecular (> 2000 kDa), pudiendo alcanzar también 4000 kDa con una cadena de 10000 disacáridos (Hascall V.C. *et al.*, GlycoForum/Hyaluronan Today (1997), capítulo 1).

25 Sin embargo, el HA nativo es sometido en la piel a un conjunto de reacciones de degradación fisiológica, especialmente enzimáticas, llamado catabolismo, que busca a reducirlo en fragmentos más pequeños ("HA fragmentado" a continuación). Desde hace varios años, equipos de investigación se han ocupado del catabolismo del HA y sus consecuencias en el organismo. Y la conclusión de todos estos trabajos es en general unánime, a saber: que el HA fragmentado posee un comportamiento diferente del HA nativo, y que según el tamaño de los fragmentos, es decir su peso molecular, se observan efectos biológicos diferentes, hasta incluso opuestos (Noble P.W., Matrix Biol. (2002), vol. 21, pp. 25-29; Asari A., GlycoForum/Hyaluronan Today (2005), capítulo 29 y referencias citadas).

30 Se ha informado así, para los fragmentos de HA de alto peso molecular, de un efecto sobre la regeneración y la cicatrización, un papel importante como regulador del proceso inflamatorio, pero también un efecto inmunosupresor. En cambio, los oligómeros de bajo peso son presentados como entidades que pueden activar las células inmunitarias y de liberar señales endógenas con respecto al estrés, pero también de ser poderosos inductores de la inflamación y de la angiogénesis (Stern R., Clin. Dermatol. (2008) vol. 26, pp. 106-122; Krasinski R. *et al.*, Postepy Hig. Med. Dosw (2007), vol. 61, pp. 683-689).

40 Haciendo referencia a la piel más particularmente, ha sido descrito un estímulo de la proliferación de los queratinocitos en cultivos, con los fragmentos anunciados de "tamaño intermedio" con un peso molecular comprendido entre 50 y 400 kDa (Kaya G. *et al.*, PLoS Medicine (2006), vol. 3, pp. 2291-2303). Estos efectos son también observados, después de la aplicación tópica de una preparación a base de fragmentos de HA de peso molecular comprendido entre 50 y 750 kDa (calificados de "bajo peso molecular" en la parte descriptiva de la solicitud FR 2 865 651). Esta ventajosa propiedad, especialmente sinónimo de una mejor función barrera de la piel, con un grosor de la epidermis aumentado, no sería sin embargo más observada con los pequeños fragmentos de HA inferiores a 50 kDa (Kaya G. *et al.*, PLoS Medicine (2006), vol. 3, pp. 2291-2303).

50 Aunque se ha considerado durante mucho tiempo que una difusión transcutánea de HA, para un beneficio más allá de la simple superficie de la piel y de la capa corneal, no podía contemplarse para los fragmentos de HA de muy bajo peso molecular (< 50 kDa, Tammi R., *et al.*, J. Invest. Dermatol. (1991), vol. 97, pp. 126-130), es un hecho ahora admitido de una capacidad de difusión en la epidermis para fragmentos de HA de tamaño mucho más elevado, a saber, para los fragmentos de 360 a 400 kDa (Brown T.J. *et al.*, J. Invest. Dermatol. (1999), vol. 113, pp. 740-746) o todavía para dichos fragmentos intermedios (50-400 kDa). Esta difusión podría también alcanzar la dermis con la preparación tópica igualmente evocada más alto a base de HA (50-750 kDa).

55 En el campo cosmético, y especialmente en el de la lucha contra el envejecimiento cutáneo, puede aparecer oportuno aportar tópicamente a la piel ácido hialurónico fragmentado de tamaño apropiado, y esto, para oponerse a los efectos del envejecimiento o de factores extrínsecos (radicales libres, radiación UV, polución, etc.). En efecto es admitido que el envejecimiento o las radiaciones UV influyen en el catabolismo del HA y la liberación de fragmentos, y pueden conducir a una producción intracelular más pequeña y una distribución más desigual (Meyer *et al.*, J. Invest. Dermatol. (1994), vol. 3, pp. 385-389). Sin embargo, una aplicación cosmética no puede alojar efectos secundarios indeseables, tal como el efecto proinflamatorio mencionado anteriormente, para pequeños fragmentos de ácido hialurónico.

65 También, teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, conjugado a la necesidad de nuevos productos con la comodidad de una aplicación tópica, el problema técnico que se propone resolver la invención es desarrollar un nuevo principio activo a base de fragmentos de ácido hialurónico, con el doble objetivo:

- potenciar/ampliar los efectos biológicos reconocidos a los fragmentos de ácido hialurónico de bajo o medio peso molecular,
- evitar el efecto adverso proinflamatorio de los pequeños fragmentos producidos por la acción catabólica de los tejidos cutáneos.

La elección del solicitante se ha decidido sobre una entidad molecular, bajo forma de complejo, asociando un derivado orgánico del silicio con fragmentos calibrados de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 750 kDa, por las dos siguientes razones.

En primer lugar, dicho complejo ha constituido una respuesta ventajosa a los objetivos mencionados anteriormente, ilustrado por:

- la puesta en evidencia, sobre un modelo de epidermis humana reconstituida, de un efecto citoestimulante ampliamente superior en comparación al observado para los mismos fragmentos de ácido hialurónico claro que no asociados [cf prueba 1 a continuación], sugiriendo así un efecto de sinergia entre las partes siliciadas y hialurónicas del complejo,
- una verdadera tolerancia que acompaña esta renovación celular pues no es observado de inducción significativa de citocinas proinflamatorias con respecto al control utilizado [cf prueba 2 a continuación]. Esta inducción debe ser reducida también para una de las citocinas sometidas a prueba.

En segundo lugar, con el asombro del solicitante, ha sido comprobado, durante un estudio *in vitro* sobre la degradación cinética de fragmentos de HA por medio de hialuronidasas, una menor sensibilidad y accesibilidad de estos fragmentos de HA a estas enzimas desde que estos fragmentos se encuentran asociados bajo forma de complejo a un derivado orgánico de silicio [cf prueba 3 a continuación]. En efecto, en comparación al del HA fragmentado de igual peso pero no asociado, una electroforesis sobre gel de agarosa ha puesto en evidencia la presencia de una más importante distribución de fragmentos de HA de peso molecular elevado. Tal comportamiento es apreciable en el contexto de la invención, pues es la prueba de un catabolismo moderado, sugiriendo también un papel protector del derivado orgánico de silicio sobre los fragmentos de HA bajo forma de complejo.

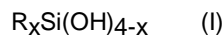
En el estado de la técnica, es cierto que debe indicarse un producto de orientación cosmética de fórmula $R_nSi(OR)_m(OR'')_p$ que combina un compuesto organo-silícico con un compuesto biológicamente activo (R'), especialmente el ácido hialurónico mencionado como ejemplo no limitativo, y una molécula dermatófila (R'') cuyo papel es impedir la difusión del silicio orgánico en los tejidos subyacentes de la piel (patente EP 0 289 366). Los radicales R y R' son sin embargo de un alcance excesivamente amplio, seleccionados entre compuestos orgánicos simples portadores de una o de múltiples funciones alcohol, fenol, ácido, amino o aminoácido. Además en este documento, y aunque el ácido hialurónico es incluido, no se hace mención de la utilización de fragmentos de HA de tamaño calibrado, ni de una eficacia particular sobre la renovación celular epidérmica tal y como se observa con la presente invención. Las mismas observaciones se aplican a los compuestos organo-silícicos bajo forma sólida en la solicitud europea EP 0 867 445, igual que para el producto hidratante objeto de la solicitud FR 2 561 915. En esta referencia francesa, es propuesta la asociación de un silanol y de una sustancia hidrosoluble claramente en estado de polímero, tal como proteínas, mucopolisacáridos, y especialmente el ácido hialurónico, o todavía derivados de la celulosa, y para su solo efecto de conservación de humedad y de ausencia de sensación pegajosa sobre la piel.

El documento FR 2 865 935 divulga unas composiciones que comprenden hialuronato de monometilsilanotriol o de hialuronato de dimetilsilanotriol en el tratamiento de los tejidos conjuntivos dañados, tales como la dermis de la piel, particularmente el tratamiento de alteraciones dérmicas inducidas por el envejecimiento; sin divulgar el tamaño de los fragmentos de ácido hialurónico utilizados.

Así, según un primer aspecto, la invención tiene por objeto un complejo a base de un derivado orgánico de silicio caracterizado por que dicho derivado es asociado, por enlaces débiles, a uno o varios fragmentos calibrados de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 750 kDa.

En una forma de realización preferida de la invención, el peso molecular de estos fragmentos está comprendido entre 150 y 600 kDa, más preferentemente entre 250 y 600 kDa.

Por "derivado orgánico de silicio", se hace referencia a un compuesto definido por la fórmula general siguiente (I):

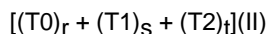


en la que:

R es un (C₁-C₄) alquilo,

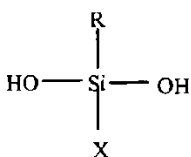
x = 1 y 2.

Los derivados orgánicos de silicio según la invención se presentan bajo la forma de monómeros, dímeros o trímeros, esencialmente de monómeros o dímeros, o de una mezcla de monómeros, dímeros y trímeros, esencialmente de una mezcla de monómeros y dímeros, con un estado en solución que puede ser representado por la fórmula siguiente (II):

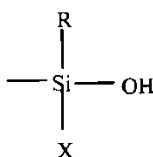


en la que:

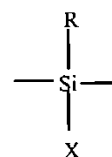
T0, T1 y T2 presentan respectivamente las fórmulas:



(T0)



(T1)



(T2)

en las que:

R es tal y como se ha definido anteriormente para los compuestos (I),
X representa un grupo hidróxilo o un radical R tal y como se ha definido anteriormente, y
r, s y t son tales que $1 \leq r+s+t \leq 3$.

En las fórmulas (I) y (II) anteriores, se entiende por "grupo alquilo en C₁-C₄" una cadena hidrocarbonada que presenta de 1 a 4 átomos de carbono, lineal, ramificada, o bien cíclica. Tal grupo es especialmente un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilmetilo.

Por "fragmentos de ácido hialurónico", se hace referencia a los fragmentos obtenidos a partir de HA nativo como tal o de una de cualquiera de sus sales, particularmente de los fragmentos de hialuronato de sodio.

Siguiendo otra forma de realización ventajosa de la invención, el derivado orgánico de silicio de fórmula (I) es seleccionado de entre el monometilsilanotriol o el dimetilsilanodiol. Es seleccionado particularmente el monometilsilanotriol, y más particularmente todavía el monometilsilanotriol asociado a uno o varios fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa (complejo "MSH" a continuación) o entre 250 y 600 kDa.

Según otro aspecto, la presente invención comprende una composición cosmética de aplicación tópica que comprende, en asociación con cualquier excipiente fisiológicamente compatible con la piel, como principio activo principal, el complejo tal y como se ha definido anteriormente, particularmente el monometilsilanotriol, y más particularmente todavía el monometilsilanotriol asociado a uno o varios fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa o entre 250 y 600 kDa, estando destinada dicha composición a prevenir o a reparar los daños cutáneos vinculados al envejecimiento para lo que es necesario reactivar la actividad celular epidérmica aunque limitando la acción catabólica del tejido cutáneo.

Ventajosamente, la cantidad del complejo de fórmula (I) en dicha composición está comprendida entre 1 y 10% en peso con respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 2 y 5% en peso.

Puede mencionarse, a título de ejemplo de excipiente fisiológicamente compatible con la piel, un tensioactivo, un conservante, un cuerpo graso, un colorante, un emulsionante, un gelificante, un emoliente, un humectante, un pigmento, un antioxidante o cualquier otro coadyuvante habitualmente utilizado en cosmética.

Las composiciones según la invención son adaptadas a una administración por vía tópica cutánea, presentadas bajo todas las formas normalmente utilizadas para tal administración. De manera ventajosa, son formuladas en forma, por ejemplo, de crema, leche, gel, loción, emulsión, etc.

Según otro aspecto, la invención tiene igualmente por objeto la utilización de un complejo tal y como se ha definido anteriormente como agente citoestimulante destinado a reactivar la actividad celular epidérmica (queratinocitos) aunque limitando la acción catabólica del tejido cutáneo. Es utilizado particularmente el monometilsilanotriol, y más particularmente todavía el monometilsilanotriol asociado a uno o varios fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa o entre 250 y 600 kDa.

Por fin, según un último aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir o a reparar los daños cutáneos vinculados al envejecimiento y para lo cual es necesario reactivar la actividad celular epidérmica, procedimiento realizado por aplicación sobre la piel de una composición tal y como se ha definido anteriormente, particularmente a base del monometilsilanotriol y más particularmente todavía a base de monometilsilanotriol asociado a uno o varios fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa o entre 250 y 600 kDa.

A título de ilustración, se mencionan a continuación dos ejemplos de formulación de composición cosmética según la invención, sucesivamente con el monometilsilanotriol asociado a fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa (fórmula A), y con el dimetilsilanodiol asociado con fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 250 y 600 kDa (fórmula B):

Fórmula A (crema)

15	Complejo MSH ("monometilsilanotriol"/fragmentos HA 150-600 kDa)	5%
	Poliisobuteno hidrogenado	7%
	Miristato de isobutilo	3%
	Palmitato de cetilo	7%
20	Monoestearato de etilenglicol	5%
	Laurato de sorbitán	2%
	Polisorbato 20	2%
	Carbómero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	0,3%
	Fenoxietanol	0,5%
25	Agua	csp 100%

Fórmula B (gel)

30	Complejo (dimetilsilanodiol/fragmentos HA 250-600 kDa)	5%
	Carbómero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	1,5%
	Benzoato de sodio	0,2%
	Ácido sórbico	1%
	1,3-butanodiol	10%
35	Glicerina	5%
	Sosa	0,13%
	Fenoxietanol	0,9%
	Agua	csp 100%

La invención es ilustrada a continuación, a título únicamente indicativo, por las siguientes pruebas evocadas más altas en la descripción (pruebas 1 a 3), y un estudio comparativo (prueba 4). En las pruebas 1, 2 y 4, los estudios experimentales han sido llevados sobre un modelo de epidermis humana reconstituida (EHR, proveedor: SkinEthic®) cuyo interés es su fuerte homología con la epidermis humana.

Prueba 1: puesta en evidencia del efecto citoestimulante del complejo MSH sobre epidermis reconstituidas de origen humano.

La puesta en cultivo de los EHR ha consistido en colocarlos en un medio de crecimiento "MCDB 153" (proveedor: SkinEthic) conteniendo 5mg/ml de insulina, 1,5 mM de CaCl₂ y 25 mg/ml de gentamicina, por 24 horas a 37°C y 5% CO₂.

La observación de la proliferación celular es realizada mediante la técnica del inmunomarcado (Gerdes *et al.*, Int. J. Cáncer (1983), vol. 31, pp. 13-20) utilizando el revelador de proliferación celular "Ki67", para las tres configuraciones siguientes (después de un depósito dos veces al día de 100 μ l sobre los EHR):

- caso 1: solución tampón fosfato PBS (control)
- caso 2: fragmentos de HA 150-600 kDa (conc. 2 y 5%)
- caso 3: complejo MSH (conc. 2 y 5%)

Los resultados conseguidos se presentan en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

	Concentración (%)	% células que expresan Ki67/número de células totales (% respecto al control)
caso 1 (control)	-	-
caso 2 (HAF 150-600 kDa)	2,5	0

	Concentración (%)	% células que expresan Ki67/número de células totales (% respecto al control)
caso 2 (HAF 150-600 kDa)	5	+ 28 (\pm 0,6)
caso 3 (complejo MSH)	2,5	+ 14 (\pm 1,0)
caso 3 (complejo MSH)	5	+ 63 (\pm 0,5)

Los resultados, reúnen los valores conseguidos a partir de tres experimentos independientes, y subrayan una estimulación potenciada por el complejo MSH según la invención, pues muy superior a la observada para el HA fragmentado no asociado.

5

Prueba 2: puesta en evidencia de la ausencia de inducción de respuesta proinflamatoria para el complejo MSH.

La puesta en cultivo de los EHR es idéntica a la de la prueba 1 anterior. La dosificación de las interleucinas proinflamatorias IL1 α e IL8 es realizada sobre un sobrenadante obtenido del medio de cultivo después de 24 horas de tratamiento, por medio de kits de dosificación ELISA (R&D System Quantikine Immunoassay, D800C, DTA00C y DLA50), y para las configuraciones idénticas a las de dicha prueba 1.

10

Los resultados conseguidos son presentados en la tabla 2 siguiente:

15 Tabla 2

	Concentración (%)	Cantidad de IL1 α (pg/ml)	Cantidad de IL8 (pg/ml)
caso 1 (control)	-	1,8 (\pm 0,1)	38,8 (\pm 11,5)
caso 2 (HAF 150-600 kDa)	2,5	1,4 (\pm 0)	40,2 (\pm 4,9)
caso 2 (HAF 150-600 kDa)	5	0,6 (\pm 0,3)	31,0 (\pm 0,6)
caso 3 (complejo MSH)	2,5	3,5 (\pm 1,8)	20,1 (\pm 7,2)
caso 3 (complejo MSH)	5	3,4 (\pm 0,8)	34,8 (\pm 13,7)

Ninguna inducción significativa de citocinas proinflamatorias es observada con el complejo MSH según la invención. También es observado, tanto con respecto al control como con respecto al HA fragmentado no asociado, una reducción de la tasa de las interleucinas de tipo IL8.

20

Prueba 3: puesta en evidencia de un catabolismo moderado sobre gel de agarosa para el complejo MSH.

El estudio experimental ha consistido en determinar, por electroforesis sobre gel de agarosa, la cinética de degradación del complejo MSH según la invención sometido *in vitro* a hialuronidasas de origen bovino. Se mezclan 10 μ l de hialuronidasas (1 mg/ml) con 50 μ l del complejo en una solución tampón fosfato PBS durante 30 minutos a 37°C.

25

Sucesivamente a los 5, 15 y 30 minutos, son extraídos 10 μ l de la mezcla que son calentados a continuación a 95°C para interrumpir la reacción enzimática. Los 10 μ l son depositados a continuación sobre un gel de agarosa y un colorante apropiado (Stains all®) es utilizado para la revelación de la electroforesis.

30

Como muestra el gel de agarosa representado en la figura 1 a continuación, la electroforesis revela, para los tres tiempos de muestreo y de reacción, una más importante distribución de HA con un peso molecular elevado para el complejo MSH según la invención, comparado con el HA fragmentado no asociado.

35

Prueba 4: comparación de los efectos citoestimulantes del complejo MSH y de un hialuronato de dimetilsilanodiol de alto peso molecular.

Idénticamente a la prueba 1 anterior, la proliferación celular de queratinocitos es observada sobre las epidermis reconstituidas de origen humanas (por la técnica del inmunomarcado) para:

40

- el complejo MSH según la invención (a base de fragmentos HA 150-600 kDa)
- el hialuronato de dimetilsilanodiol, comercializado por el solicitante bajo el nombre de marca: "D.S.H. CN[®]".

45

D.S.H. CN[®] es un producto organo-silícico obtenido a partir de la combinación del dimetilsilanodiol con el ácido hialurónico de muy alto peso molecular (fragmentos HA 1500 a 2200 kDa)

Los resultados conseguidos son presentados en la tabla 4 siguiente, siempre con respecto a la solución tampón fosfato PBS (control):

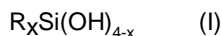
50

Tabla 4

	concentración (%)	% células que expresan Ki67/número de células totales (% respecto al control)
control	-	-
D.S.H. CN®	5	0 ($\pm 2,2$)
complejo MSH	5	+ 69,5 ($\pm 3,1$)

REINVINDICACIONES

- 5 1. Complejo a base de un derivado orgánico de silicio, caracterizado por que dicho derivado está asociado, por enlaces débiles, con uno o varios fragmentos calibrados de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 750 kDa, siendo dicho derivado de la fórmula general (I):



10 en la que:

R es un (C₁-C₄) alquilo,
x = 1 y 2.

- 15 2. Complejo según la reivindicación 1, caracterizado por que el peso molecular de dichos fragmentos está comprendido entre 150 y 600 kDa.
3. Complejo según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que el peso molecular de dichos fragmentos está comprendido entre 250 y 600 kDa.
- 20 4. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que dicho derivado orgánico de silicio de fórmula (I) es seleccionado de entre el monometilsilanotriol o el dimetilsilanodiol.
- 25 5. Complejo según la reivindicación 4, caracterizado por que el derivado orgánico de silicio es el monometilsilanotriol.
6. Complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que es monometilsilanotriol asociado a uno o varios fragmentos de ácido hialurónico de peso molecular comprendido entre 150 y 600 kDa o entre 250 y 600 kDa.
- 30 7. Composición cosmética de aplicación tópica destinada a prevenir o a reparar los daños cutáneos relacionados con el envejecimiento caracterizada por que comprende, en asociación con cualquier excipiente fisiológicamente compatible con la piel, como principio activo principal, un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35 8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada por que la cantidad del complejo de fórmula (I) está comprendida entre 1 y 10% en peso respecto al peso total de la composición, preferentemente entre 2 y 5% en peso.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8, caracterizada por que es formulada en forma de crema, leche, gel, loción, emulsión.
- 40 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada por que puede comprender como excipiente fisiológicamente compatible con la piel un tensioactivo, un conservante, un cuerpo graso, un colorante, un emulsionante, un gelificante, un emoliente, un humectante, un pigmento, un antioxidante.
- 45 11. Utilización de un complejo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para fabricar un agente citoestimulante destinado a estimular la actividad celular epidérmica y a limitar la acción catabólica del tejido cutáneo.
- 50 12. Procedimiento de cuidado cosmético destinado a prevenir o a reparar los daños cutáneos relacionados con el envejecimiento, poniendo en práctica el procedimiento aplicando sobre la piel una composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10.

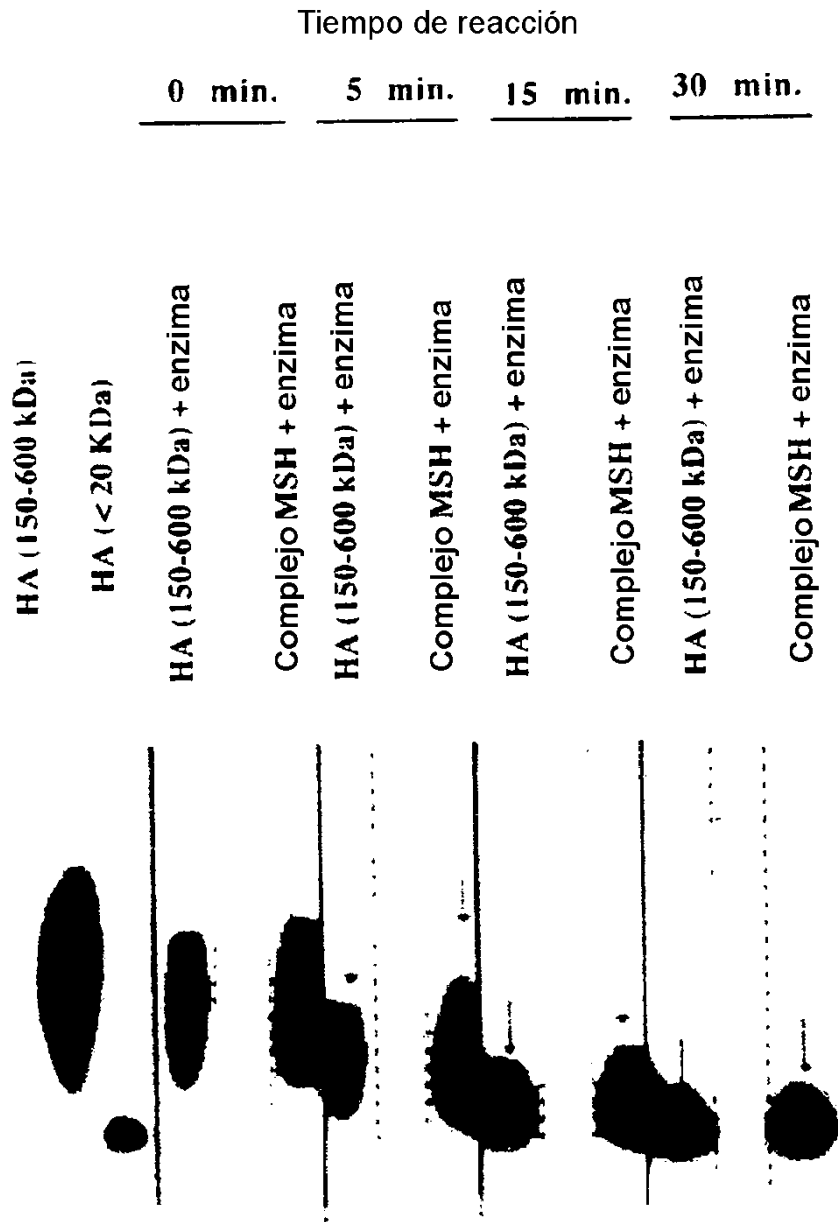


Fig. 1