

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 243**

51 Int. Cl.:

A61K 8/46 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/97 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2011** **PCT/US2011/040157**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012** **WO12005876**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2011** **E 11804011 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017** **EP 2588593**

54 Título: **Composiciones y métodos para estimular MAGP-1 y mejorar la apariencia de la piel**

30 Prioridad:

30.06.2010 US 360083 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

73 Titular/es:

AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)
777 Third Avenue
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

ZHENG, QIAN;
CHEN, SIMING W.;
SANTHANAM, UMA y
LYGA, JOHN W.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 645 243 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

Composiciones y métodos para estimular MAGP-1 y mejorar la apariencia de la piel

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU. con n.º de serie 61/360.083, presentada el 30 de junio del 2010.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere en general a métodos para mejorar la apariencia estética de la piel humana y/o mejorar la apariencia de la piel envejecida y/o fotodañada mediante la aplicación de compuestos a la piel que estimulan la expresión de la proteína de la matriz extracelular MAGP-1 y proporcionan beneficios a la piel.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

En la industria cosmética cada vez es mayor la demanda de productos novedosos que puedan aplicarse por vía tópica a la piel y que mejoren el estado y la apariencia de la piel. Los consumidores tienen un gran interés por mitigar o retrasar los signos dermatológicos de la piel envejecida por razones cronológicas u hormonales, así como la piel que envejece por el estrés que provoca el entorno o ambiente, como por ejemplo líneas finas, arrugas, piel flácida o colgante y otras condiciones que derivan de una pérdida progresiva del crecimiento, proliferación y funcionalidad celular en las capas epidérmica y dérmica de la piel. Durante el proceso de envejecimiento, el aspecto de la piel, es decir, el color y la apariencia de la piel, se deteriora lentamente a causa de la edad y/o la exposición al estrés que provoca el entorno o ambiente, p. ej., la luz solar.

La industria cosmética todavía tiene una necesidad general de productos que retarden o contrarresten los efectos provocados por el envejecimiento de la piel y, más específicamente, de productos que produzcan estos efectos beneficiosos sin efectos secundarios no deseados. En particular, todavía hay una carencia de composiciones cosméticas de aplicación tópica que proporcionen beneficios antienvjecimiento y en la textura dérmica mediante el uso de materias naturales de origen vegetal como componentes activos.

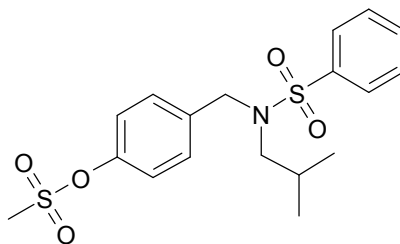
Los ingredientes o componentes activos derivados o extraídos de plantas y semillas de plantas han sido empleados comúnmente con miles de objetivos medicinales, terapéuticos y cosméticos. Estos principios activos se pueden obtener de la planta entera o de distintas partes de una planta, tales como semillas, agujas, hojas, flores, raíces, corteza, conos, tallos, rizomas, células de callos, protoplastos, y meristemas. Los ingredientes o componentes activos son incorporados a las composiciones de diversas formas. Estas formas incluyen un componente puro o semipuro, un extracto o derivado sólido o líquido, o una materia natural de origen vegetal. La materia de origen vegetal se puede incorporar en variadas subformas, por ejemplo en forma entera, picada, molida o machacada, o de alguna manera físicamente modificada, para su incorporación a una composición.

Los siguientes son ejemplos de productos cosméticos para la piel que comprenden extractos vegetales: US 2006/134231 A1 (*Amorphophallus*), JP 2010 090069 A (*Ixora chinensis*) y WO 2006/068778 A1 (*Sapindus rarak* y *Thumbergia laurifolia*). En WO 2007/093839 se divulga un ingrediente a base de péptidos (KTFK).

La MAGP-1 (glucoproteína asociada a microfibrilla 1) es una pequeña proteína ácida rica en glicina de la matriz extracelular (ECM, siglas en inglés de *extra-cellular matrix*). La MAGP-1 es un miembro de 30-33 kDa de la familia de las glucoproteínas asociadas a la microfibrilla dentro de las proteínas. Se descubrió que resultaba un componente esencial de las microfibrillas y las fibras elásticas de la piel. La MAGP-1 forma complejos con otras proteínas de microfibrilla tales como fibrilina. Además de proveer soporte estructural para la formación de fibras elásticas de la piel, la MAGP-1 también es fundamental para la integridad vascular, la curación de heridas y la acumulación apropiada de grasa corporal, probablemente gracias a que regula la señalización de TGF-beta, según estudios realizados con animales. Aparentemente la MAGP-1 interviene en la liberación del dominio extracelular Notch y también probablemente se une a colágeno tipo IV y contribuye a la formación de fibras de elastina.

La presente invención identifica un compuesto en particular que actúa en la estimulación de la expresión de la proteína de la matriz extracelular MAGP-1.

Este compuesto es una sulfoniloxibencilamina N-sustituida que tiene la siguiente estructura (I):



La sulfoniloxibencilamina N-sustituida recién revelada no tiene antecedentes conocidos previamente de su aplicación tópica a la piel para mejorar la apariencia estética de la piel.

- 5 *Antidesma bunius* es una especie de árbol frutal de la familia lechetrezná. Es nativa de Asia Sudeste, las Filipinas y el norte de Australia. Su denominación vulgar en Filipinas y otros nombres incluyen: *bignay*, *bugnay* o *bigñai* y grosellero. Es una planta variable que puede ser baja y aparrada o alta y erecta, que puede llegar a los 30 metros de altura. Tiene follaje siempreverde coriáceo, de forma ovalada, grande de hasta 20 centímetros de largo y siete de ancho. Las hojas son sudoríficas y se las emplea en el tratamiento de las mordeduras de víboras en Asia. (Morton, J. 1987. Bignay. p. 210–212. En: Fruits of warm climates. Julia F. Morton, Miami, FL.).
- 10 *Operculina turpethum* es una planta de la familia de las campanillas, (sin. *Ipomoea turpethum*) y se la conoce vulgarmente como turbit, “fue vao”, y “St. Thomas’s lidpod” (en inglés). Es una de las muchas plantas mencionadas en la bibliografía en el rubro de las que tienen actividad contra desórdenes hepáticos. Vasudesan, N.V., Indian Medicinal Plants, Vol. IV, Orient Longman Ltd, Chennai, 1995, 172. También tienen propiedades expectorantes, antihelmínticas, antipiréticas, antiinflamatorias y purgativas. *Id.*
- 15 *Ixora chinensis* es un arbusto frondoso, bastante pequeño, generalmente de solo 1,52 m a 3,05 m (5 a 10 pies) de altura. Hay variedades enanas mucho más pequeñas. *Ixora* florece cuando apenas ha alcanzado las cinco pulgadas de altura. Se la usa habitualmente como planta de cerco o jardín. Esta planta se cultiva principalmente como ornamental pero se cree que sus flores tienen cierta utilidad medicinal que incluye tratamiento de la hipertensión y del reumatismo, abscesos, magulladuras y heridas. La planta es nativa de la India y Sri Lanka.
- 20 *Clerodendron lindleyi* son arbustos, lianas, y árboles pequeños, que crecen hasta una altura general de 1 a 12 m, con hojas opuestas o verticiladas. Este género es nativo de las regiones tropicales y cálidas templadas del mundo, la mayoría de cuyas especies se dan en las regiones tropicales de África y del sudeste de Asia tropical, excepto algunas que se desarrollan en las regiones tropicales de las Américas y del norte de Australasia, y unas pocas que se dan hacia el norte de la zona templada del este de Asia. El vocablo *Clerodendrum* proviene del griego y significa “árbol de la lotería”. *Dendros* significa árbol. Se lo denomina “lotería” por lo dudoso del valor medicinal de algunas plantas de este género.
- 25 *Sesbania grandiflora* (conocida también como agati, sin. *Aeschynomene grandiflora*) o árbol del picaflor/wisteria púrpura es un árbol pequeño del género *Sesbania*. Es un árbol de rápido crecimiento y llega en la adultez a una altura general de entre 3 y 5 m. Las hojas son regulares y redondeadas y las flores son blancas y muy grandes, lo cual constituye una característica distintiva. Los frutos tienen la apariencia de vainas planas, largas y delgadas, de color verde. El árbol prospera en condiciones de total exposición al sol y es extremadamente sensible a las heladas. Se cree que se originó en India o sudeste de Asia y se desarrolla principalmente en las áreas calientes y tropicales húmedas del mundo. Se considera que su corteza, hojas, gomas y flores tienen propiedades medicinales. Su corteza astringente ha sido empleada para tratar el sarampión y otras fiebres eruptivas. (James A. Duke. 1983. Handbook of Energy Crops. Sin publicar.) *Sesbania grandiflora* ya se divulgó previamente en la Patente Estadounidense N.º 7.618.662, cuyo contenido se incorpora al presente documento en calidad de referencia.
- 30 *Thunbergia laurifolia* o vid trompeta azul es una especie invasiva, que se usa como planta ornamental. Esta planta se encuentra en el área de vegetación del Cerrado (“vegetación de sabana”) brasileño. En Malasia, se usa el jugo de las hojas machacadas de *T. laurifolia* para la menorragia, se las coloca en el oído para la sordera, y se las aplica en cortes y emplastos para forúnculos (Burkill, I.H. (1966). “A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula. Volumen II (I–Z)”. Ministerio de Agricultura y Cooperativas, Kuala Lumpur.). En Tailandia, las hojas se utilizan como antipirético, así como antídoto para la desintoxicación con venenos (Kanchanapoom, T. *et al.* (2002). “Iridoid glucosides from *Thunbergia laurifolia*”. *Phytochemistry* 60: 769–771).
- 35 KTFK es un tetrapéptido sintético lisina–treonina–fenilalanina–lisina (Lys–Thr–Phe–Lys), conocido por su actividad en la síntesis del colágeno y de la fibronectina. KTFK está descrito en la Solicitud de Patente Estadounidense Publicación N.º 2004/0126344, cuyo contenido se incorpora al presente documento en calidad de referencia.
- 40 *Amorphophallus campanulatus* se desarrolla en regiones tropicales desde Madagascar hasta Asia, Polinesia y norte de Australia. La raíz se usa como producto carminativo, restaurativo, estomático y tónico. Chopra. R. N., Nayar. S. L. y Chopra. I. C. *Glossary of Indian Medicinal Plants* (que incluye el Suplemento). Concejo de Investigaciones Científicas e Industriales, Nueva Delhi. 1986; *Medicinal Plants of Nepal*, Departamento de Plantas Medicinales.
- 50

Nepal. 1993. Se la deshidrata y utiliza en el tratamiento de las hemorroides y la disentería. *Id.* La raíz fresca actúa como estimulante acre y expectorante, y se la emplea mucho en la India para tratar el reumatismo agudo. *Id.* *Amorphophallus campanulatus* está descrita en la Patente Estadounidense N.º 7.618.862, cuyo contenido se incorpora al presente documento en calidad de referencia.

- 5 El ácido tiodipropiónico (TDPA por sus siglas en inglés) es un sólido blanco cristalino que tiene un suave olor característico y ha probado tener alguna actividad como antimicrobiano y antioxidante. (WHO/Food Add./24.65 FAO Nutrition Meetings Report Series No. 38A). El ácido tiodipropiónico y sus ésteres están descritos en la Solicitud de Patente Estadounidense Publicación N.º 2004/0126344, cuyo contenido se incorpora al presente documento en calidad de referencia.
- 10 *Sapindus rarak* es parte del género *Sapindus* que comprende aproximadamente de cinco a doce especies de arbustos y árboles pequeños de la familia Lychee, Sapindaceae, nativa de las regiones cálidas templadas a tropicales tanto en Occidente como en Oriente. El extracto de *Sapindus rarak* ha probado tener efectos analgésicos. *Sapindus rarak* está descrito en la Patente Estadounidense N.º 7.514.092, cuyo contenido se incorpora al presente documento en calidad de referencia.
- 15 *Tiliacora triandra* Diels de la familia *Tiliacora*, conocida también como Yanang, es una especie de plantas de flor originarias del sudeste continental de Asia y se usa especialmente en el arte gastronómico del norte de Tailandia y Laos. Es una planta trepadora de hojas generalmente individuales, suaves, ovaladas, de color verde oscuro y flores amarillentas. En la medicina tradicional del sudeste de Asia, *Tiliacora triandra* ha sido utilizada como hierba medicinal para aliviar la fiebre, la intoxicación alcohólica, la inflamación y las infecciones bacterianas/fúngicas. Por ejemplo, el uso de *Tiliacora triandra* Diels para atacar el *plasmodium falciparum* (causante de la malaria en los humanos) está revelado en Pavanand et al., *Phytother. Res.*, 3, 215-217 (1989). *Tiliacora triandra* es el objeto de una solicitud independiente que se presenta junto con esta solicitud.
- 20

El desarrollo de nuevos componentes seguros y eficaces para composiciones destinadas al tratamiento, la prevención, la reducción, la inhibición y/o el mejoramiento de los signos dermatológicos del envejecimiento, que incluyen el estrés provocado por el entorno o ambiente, debido a una degradación progresiva de las capas de la epidermis y dermis de la piel, sería altamente beneficioso para la formulación de tratamientos y productos para la piel. Como se describe aquí, se proporcionan métodos y composiciones novedosos y benéficos, además de su modo de acción, para el tratamiento de arrugas y similares, así como para los productos del cuidado personal para la piel, y utilizan un compuesto de fórmula (I).

25

30 SÍNTESIS DE LA INVENCION

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar una composición tópica que tiene un compuesto, en una cantidad suficiente para mejorar la apariencia estética de la piel humana y para prevenir, mejorar y/o reducir los signos dermatológicos de la piel envejecida por la edad o las hormonas o fotoenvejecida, como líneas finas, arrugas, piel flácida o colgante, y otras condiciones debidas a una degradación progresiva del crecimiento, la proliferación y la funcionalidad de las células de la piel en las capas de la epidermis y dermis, donde la materia de origen vegetal, sus mezclas o componentes se encuentran en un vehículo, portador o diluyente cosmética y dermatológicamente aceptable. El compuesto utilizado para este fin se corresponde con la fórmula (I).

35

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones adecuadas para la aplicación tópica a la piel humana que contienen uno o más agentes activos de MAGP-1 que estimulan la expresión de la MAGP-1 que comprenden: (i) una sulfoniloxibencilamina N-sustituida de acuerdo con la fórmula (I).

40

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la aplicación tópica a la piel humana de una composición que tiene dicho compuesto en particular y que estimula la expresión de la MAGP-1.

Otro objeto adicional de la presente divulgación es proporcionar composiciones tópicas que comprenden dos o más ingredientes donde por lo menos un primer ingrediente es una sulfoniloxibencilamina N-sustituida, de acuerdo con la fórmula (I), y por lo menos un segundo ingrediente es seleccionado del grupo integrado por *Sesbania grandiflora*, *Amorphophallus campanulatus*, *Sapindus rarak*, *Tiliacora triandra*, *Thunbergia laurifolia*, el tetrapéptido lisina-treonina-fenilalanina-lisina (KTFK), y ácido tiodipropiónico (TDPA) y sus ésteres, en una cantidad eficaz para tratar, prevenir, controlar, mejorar, inhibir y/o reducir los signos dermatológicos de la piel envejecida por la edad o las hormonas o fotoenvejecida, como líneas finas, arrugas, piel flácida o colgante, y otras condiciones debidas a una degradación progresiva del crecimiento, la proliferación y la funcionalidad de las células de la piel en las capas de la epidermis y dermis.

45

50

Aun otro objeto adicional de la presente divulgación es proporcionar un método para mejorar la apariencia estética de la piel, que incluye tratar los efectos de la edad en la piel, mediante la aplicación tópica en la piel de las composiciones divulgadas aquí.

55 También se describe un método de selección por tamización para identificar compuestos que estimulan la expresión de la proteína MAGP-1 y proporcionar composiciones que utilizan los principios activos identificados en dicho método de selección por tamización.

Otros objetos, características y ventajas de la presente divulgación podrán apreciarse mucho mejor con la lectura de la descripción detallada.

De acuerdo con los objetivos precedentes y otros más, se ha descubierto novedosamente que la expresión de la MAGP-1 en la piel mejora la apariencia de la piel envejecida o fotodañada mediante el aumento de la elasticidad, el estrechamiento de los poros, el mejoramiento de la integridad de los vasos sanguíneos y la reducción del círculo negro de la ojera, además de la reducción general de líneas, arrugas y flacidez de la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra la expresión de la proteína MAGP-1 en la dermis de sujetos jóvenes (edad: 18-25) y sujetos adultos (edad: 40-65) fotoprotegidos y fotoexpuestos.

La Figura 2 ilustra la expresión de MAGP-1 alrededor de los folículos pilosos y poros de los sujetos jóvenes (edad: 18-25) y sujetos adultos (edad: 40-65) fotoprotegidos y fotoexpuestos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Todos los términos empleados aquí conservan su significado común a menos que se indique lo contrario.

La presente divulgación proporciona agentes activos novedosos y métodos novedosos para mejorar la apariencia estética de la piel humana mediante la aplicación tópica de composiciones recién descubiertas que han demostrado ser eficaces para tratar los signos del envejecimiento y los efectos relacionados con el envejecimiento dermatológico de la piel, como líneas finas, arrugas, piel flácida o colgante, y otras condiciones, debido al envejecimiento, que incluye el envejecimiento cronológico, el envejecimiento hormonal y/o el fotoenvejecimiento, para mejorar la apariencia estética de la piel. Debe tenerse presente que el envejecimiento cronológico representa cambios estructurales, funcionales y metabólicos en la piel que tienen su correlato en el envejecimiento y en cambios degenerativos en otros órganos del cuerpo, mientras que el fotoenvejecimiento es un proceso separado que comprende en gran medida lesiones al colágeno y fibras de elastinas de la piel por exposición al medio ambiente tal como la luz solar. Se puede conseguir un mejoramiento de la apariencia estética de la piel mediante la aplicación tópica de estas composiciones a la piel con regularidad y constancia, como por ejemplo, con una frecuencia diaria.

Como se demuestra en las Figs. 1 y 2 y se describe en los Ejemplos más detalladamente, se ha descubierto que la MAGP-1 del tejido dérmico cambia con la edad y la exposición a la luz. En consecuencia, la piel en proceso de envejecimiento manifestará una reducción de la cantidad de complejos de la MAGP-1 formados con fibrilina y otras proteínas de microfibrilla, con la consabida pérdida de la elasticidad de la piel y otras tantas propiedades de la piel saludable. Las composiciones de la presente invención que contienen uno o más de los agentes activos para aumentar la expresión de la MAGP-1 tienen la finalidad de reducir, disminuir, mejorar los efectos dañinos del envejecimiento de la piel y ayudar a restaurar una apariencia más juvenil de la piel.

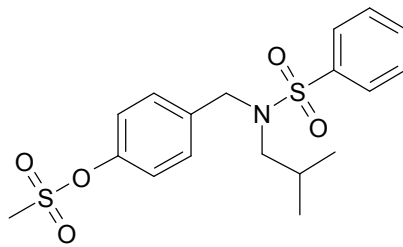
Sin intención de limitarnos a la teoría, los compuestos de fórmula (I) descritos en este documento (de aquí en más, los agentes activos de MAGP-1) estimulan la expresión de la MAGP-1 en la piel y mejoran la apariencia de la piel envejecida o fotodañada aumentando la elasticidad, el estrechamiento de los poros, el mejoramiento de la integridad de los vasos sanguíneos, la reducción del círculo negro de las ojeras, además de la reducción general de líneas, arrugas y piel flácida o colgante. Se cree que la expresión de la MAGP-1 forma complejos con proteínas de microfibrilla tales como la fibrilina. La fibrilina es una glucoproteína, esencial para la formación de las fibras elásticas que se encuentran en el tejido conectivo. La fibrilina es secretada en la matriz extracelular por los fibroblastos y se incorpora a las microfibrillas insolubles, que parecen proporcionar una estructura para el depósito de elastina, la proteína del tejido conectivo que es elástica y permite a muchos tejidos del organismo retomar su forma luego de estirarse o contraerse.

La presente divulgación proporciona nuevas composiciones y sus métodos para usarlas, que han demostrado ahora ser eficaces para tratar los signos del envejecimiento y sus resultados relacionados con el envejecimiento dermatológico que incluye el envejecimiento cronológico, el envejecimiento hormonal y/o el fotoenvejecimiento, de la piel concretando uno o más de los siguientes: aumento de elasticidad, reducción de las líneas finas, arrugas, piel flácida o colgante, reducción del oscurecimiento o apariencia amoratada de la parte inferior del ojo y bolsas grasas, recorte/adelgazamiento del efecto de almohadilla grasa para mejorar el tono de la piel, proveer un mejor esplendor y resplandor saludable, y otras condiciones.

Teniendo en cuenta que la estimulación de MAGP-1 aumenta la formación de proteínas de microfibrilla tal como la fibrilina, que es secretada en la matriz extracelular por los fibroblastos, aun otra forma de realización de la invención proporciona composiciones que contienen los agentes activos de MAGP-1 de la presente invención en combinación con materiales, plantas o compuestos, que actúan aumentando la proliferación de fibroblastos. Esta combinación aumenta la producción de colágeno; proporciona un aumento del anclaje y la adhesión entre los queratinocitos, promueve adhesión intercelular en la epidermis y dermis, y fortalece las uniones dérmicas-epidérmicas. Al mismo tiempo, se produce un mejoramiento de la apariencia estética de la piel en proceso de envejecimiento, que se hace visible por un aumento de uno o más de los siguientes rasgos: firmeza de la piel, turgencia de la piel, flexibilidad de la piel, o espesor de la piel.

La presente invención proporciona además métodos para la aplicación tópica de una composición a la piel que mejora el estado y la apariencia de la piel por la estimulación de la expresión de la proteína extracelular MAGP-1.

Los métodos de acuerdo con la presente invención incorporan un agente activo de MAGP-1 que comprende la sulfoniloxibencilamina N-sustituida que tiene la fórmula estructural I, a saber, metansulfonato de 4-((N-isobutilfenilsulfonamido)metil)fenilo (CAS 853758-16-4):



I

El compuesto I es distribuido comercialmente por AMRI Hungary, Zahony u 7, H-1031 Budapest, Hungría.

Debe comprenderse que, usados en este contexto, los términos “tratar” y “tratamiento” incluyen y abarcan la reducción, el mejoramiento, la mejoría, el alivio y/o la eliminación de los efectos dermatológicos del envejecimiento y/o del estrés que provoca el entorno o ambiente. Las composiciones y los métodos de la presente invención son adecuados para utilizar en el tratamiento de condiciones cosméticas y dermatológicas de la piel en muchas áreas del cuerpo, que incluyen, sin limitación, la cara, la frente, los labios, el cuello, los brazos, las manos, las piernas, las rodillas, los pies, el pecho, la espalda, la ingle, los glúteos, etc. En una forma de realización preferida, las composiciones son aplicadas en la cara.

Una forma de realización de la presente divulgación se refiere a nuevas composiciones que comprenden la sulfoniloxibencilamina N-sustituida de estructura I (más arriba) y un vehículo cosmética, dermatológica o farmacológicamente aceptable, y a métodos para mejorar la piel mediante la aplicación tópica en la piel que necesita tratamiento de tales composiciones tópicas novedosas.

En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención comprenden el novedoso agente activo de MAGP-1 mencionado anteriormente en combinación con uno o más de otros agentes activos de MAGP-1, y un vehículo cosmética, dermatológica o farmacológicamente aceptable, y a métodos para mejorar la piel mediante la aplicación tópica en la piel que necesita tratamiento de tales composiciones tópicas novedosas. Entre estos uno o más de otros agentes activos de MAGP-1 deben mencionarse: *Sesbania grandiflora*, KTFK, *Amorphophallus campanulatus*, ácido tiodipropiónico (TDPA) y sus monoésteres y diésteres de alquilo C₁ a C₆, *Tiliacora triandra* y *Thunbergia laurifolia*.

Los estudios histológicos efectuados en piel muestran que a medida que la edad pasa, la piel sufre cambios estructurales, funcionales y metabólicos semejantes a los cambios producidos por causas cronológicas y degenerativas en otros órganos del cuerpo. Si bien el envejecimiento cronológico y/u hormonal es de fundamental importancia, la cantidad de arrugas que aparezcan depende también en gran parte de la cantidad de exposición al estrés que provoca el entorno o ambiente durante la vida de un individuo, p. ej., la exposición reiterada de una persona al sol a lo largo de 10, 20, 30, o más años, ocasiona daños oxidativos causados por la sobreexposición a la luz solar ultravioleta (UV). Si bien hay un adelgazamiento gradual de la piel del hombre al aumentar la edad, de aproximadamente 1% por año, el espesor de la piel de la mayoría de las mujeres permanece sorprendentemente estable hasta la menopausia, a partir de la cual se produce un adelgazamiento importante y a veces dramático con el aumento de la edad, lo que da lugar a una mayor necesidad de tratamiento en las mujeres mayores para incrementar el contenido de colágeno de la piel y así mejorar la firmeza, el espesor y la turgencia de la piel.

Por lo tanto, el restablecimiento exitoso de una piel juvenil desde este punto de vista debe abordar una variedad de flancos relevantes, que incluyen: vitalidad de fibroblastos y queratinocitos, adhesión intercelular en la epidermis y dermis, provisión de células a la epidermis, anclaje y adhesión intercelular entre queratinocitos, comunicación entre la dermis y la epidermis, sobreproducción de collagenasa, reemplazo de colágeno, y propiedades mecánicas de la piel. Los ingredientes cosméticos que solucionan estos aspectos fundamentales son útiles en la composición tópica de la presente divulgación.

Composiciones tópicas

La materia natural de origen vegetal puede estar en cualquier forma que incluye, sin limitación, la planta entera, una planta deshidratada, una planta molida, o sus partes, que incluyen, sin limitación, semillas, agujas, hojas, raíces, corteza, conos, tallos, rizomas, células de callos, protoplastos, flores y meristemas, o componentes y/o constituyentes que se encuentran o se aíslan en la materia natural de origen vegetal, y/o porciones de la planta, o cualquiera de sus combinaciones. En una forma de realización, la materia natural de origen vegetal se presenta en forma de un extracto derivado de una porción escogida de la materia natural de origen vegetal. Habitualmente, el

extracto vegetal se obtiene a partir de la planta entera o de las hojas de la planta. Debe tenerse presente que "materia natural de origen vegetal" incluye además un ingrediente, componente, constituyente o extracto derivado de la materia natural de origen vegetal.

En el caso de *Tiliacora triandra*, el extracto vegetal se obtiene preferiblemente de las viñas de la planta. En el caso de *Ixora chinensis* y *Sesbania grandiflora*, el extracto se obtiene preferiblemente de las flores de la planta. En el caso de *Antidesma bunius*, *Thunbergia laurifolia* y *Clerodendron lindleyi*, el extracto se obtiene preferiblemente de las hojas. En el caso de *Operculina turpethum*, el extracto se obtiene preferiblemente de las partes aéreas de la planta, es decir, la planta entera sin incluir las raíces.

En lo que respecta a las composiciones con *Tiliacora triandra* con relación a la presente invención, esta invención contempla las formas de realización que excluyen peróxido de hidrógeno, yodo, raíz de milenrama y una mezcla de raíz de milenrama y yodo.

La composición que comprende estas plantas es eficaz cuando es aplicada en forma tópica, preferiblemente en un esquema diario.

Las composiciones tienen una concentración de agentes activos de MAGP-1 de aproximadamente 0,0001% en peso a aproximadamente 90% en peso, de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 25% en peso, de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 10% en peso con respecto al peso total de la composición, de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 1% en peso. En el caso de los extractos vegetales, las cantidades precedentes se refieren a una "cantidad activa" de extracto vegetal. Los términos "cantidad activa" o "peso seco" se usan indistintamente y se refieren a la cantidad de extracto vegetal después de haberse extraído el solvente y/u otros diluyentes. La persona con capacitación en la técnica podrá ajustar la cantidad de extracto usada según la aplicación específica o el efecto deseados.

Los agentes activos de MAGP-1 de la presente divulgación están incorporados preferiblemente en un vehículo, medio, diluyente o portador cosmética o dermatológicamente aceptable. En una forma de realización referida a la aplicación tópica, las composiciones de esta divulgación comprenden un medio (vehículo, diluyente o portador) compatible con la piel humana. Las composiciones pueden formularse en forma de soluciones de base acuosa, alcohólica o acuosa/ alcohólica, ungüentos, lociones, geles, emulsiones agua en aceite, aceite en agua, triples de agua—aceite—agua con la apariencia de una crema o gel, microemulsiones o aerosoles. Asimismo, las composiciones pueden estar en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos, como ya se describió aquí. Las unidades de dosificación adecuadas para tales composiciones son formuladas conforme el saber convencional y las técnicas que se usan en esta especialidad.

Métodos para usar los agentes activos de la MAGP-1

Como apreciará el experimentador, los tratamientos cosméticos que comprenden composiciones que contienen materias naturales de origen vegetal, que incluyen extractos, componentes y/o constituyentes de la invención pueden realizarse, por ejemplo, mediante la aplicación tópica de la composición cosmética como se describe aquí respetando un régimen para la administración de dichas composiciones. La composición cosmética tópica se aplica preferiblemente una vez o dos veces (p. ej., mañana y noche) por día durante un periodo de por lo menos una semana, pero puede incluir un periodo de aproximadamente 2, 4, 8 o 12 semanas. El consumidor puede desear continuar con el uso de la composición durante un lapso prolongado de tiempo. La composición cosmética se aplica preferiblemente en la cara y el cuello, pero se la puede aplicar en cualquier zona de la piel que requiera un mejoramiento estético, donde la composición cosmética permanece sobre el área de piel afectada y, preferiblemente, no se la retira ni enjuaga de la piel. Los métodos abarcan la aplicación en la piel de composiciones/productos en forma de cremas, lociones, geles, máscaras, sueros, ungüentos, parches, maquillaje, leches para quitar el maquillaje, composiciones de pantalla solar, o similares. Preferiblemente, la composición cosmética es una formulación tópica para dejar en la piel, donde también se contempla la forma de aplicación pulverizada.

En una forma de realización particular de la invención, las composiciones tópicas que tienen un agente activo de MAGP-1 de la presente invención, que incluyen composiciones que contienen dos o más de estos agentes, y composiciones que contienen uno o más agentes activos novedosos como los que han sido definidos previamente aquí, solos o en combinación con uno o más de otros agentes activos, que incluyen componentes o extractos derivados de aquellos, son útiles para mejorar el estado y la apariencia estética de la piel afectada por los signos del envejecimiento, en particular la piel madura o en proceso de maduración, por cualquiera de los siguientes métodos: reducir los signos dermatológicos del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, el envejecimiento hormonal, y/o el envejecimiento actínico; prevenir y/o reducir la apariencia de las líneas y/o arrugas; reducir la perceptibilidad de las líneas y arrugas faciales, arrugas faciales en las mejillas, en la frente, arrugas perpendiculares en el entrecejo, arrugas horizontales por arriba de los ojos y alrededor de la boca, líneas de marioneta, y en particular arrugas o pliegues profundos; prevenir, reducir y/o disminuir la apariencia y/o la profundidad de las líneas y/o arrugas; mejorar la apariencia de las líneas suborbitales y/o líneas periorbitales; reducir la apariencia de las patas de gallo; rejuvenecer y/o revitalizar la piel, en particular piel en proceso de envejecimiento; reducir la fragilidad de la piel; mejorar los efectos del desequilibrio de estrógenos; prevenir y/o tratar la atrofia dérmica; prevenir, reducir y/o tratar la

hiperpigmentación; minimizar la decoloración de la piel; mejorar el tono, el esplendor, la claridad y/o la tensión de la piel; prevenir, reducir y/o mejorar la piel flácida o colgante; mejorar la firmeza, turgencia, flexibilidad y/o suavidad de la piel; mejorar la producción de procolágeno y/o colágeno; mejorar la textura de la piel y/o promover la retexturización; mejorar la reparación y/o el funcionamiento de la barrera dérmica; mejorar la apariencia de los contornos de la piel; restaurar el lustre y/o brillo de la piel; minimizar los signos dermatológicos de la fatiga y/o el estrés; resistir el estrés que provoca el entorno o ambiente; reponer en la piel los ingredientes que han ido disminuyendo por el envejecimiento y/o la menopausia; mejorar la comunicación entre las células de la piel; aumentar la proliferación y/o multiplicación celular; aumentar el metabolismo celular de la piel disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia; retardar el envejecimiento celular; mejorar la humectación de la piel; incrementar el espesor de la piel; aumentar la elasticidad y/o resiliencia de la piel; incrementar la exfoliación; mejorar la microcirculación; disminuir y/o prevenir la formación de celulitis; y cualquiera de sus combinaciones.

Los componentes activos de la composición tópica divulgada son también útiles para tratar, prevenir, detener, mejorar, reducir o disminuir las condiciones médicas y/o dermatológicas de la piel afectada por el envejecimiento. Estas condiciones, usadas en este contexto, incluyen comúnmente, sin limitación, el envejecimiento dermatológico (envejecimiento cronológico, envejecimiento hormonal y/o envejecimiento actínico), dermatitis, fragilidad de la piel y del pelo, rosácea, manchas de la piel, piel sensible, hiperpigmentación o hipopigmentación, adelgazamiento de la piel, aspereza, queratosis, atrofia de la piel, arrugas, líneas, hiperplasia, fibrosis, y cualquiera de sus combinaciones. Los componentes activos de la composición tópica también pueden resultar de utilidad para incrementar la salud, vitalidad, condición y apariencia de la piel en general.

La expresión génica puede medirse mediante la determinación de los niveles de ARN en células cultivadas usando, por ejemplo, técnicas como la tecnología de transferencia Northern y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), p. ej., PCR en "tiempo real" y PCR de transcripción reversa (RT PCR por sus siglas en inglés) como es de rutina en la técnica. (Véase, p. ej., Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York; R. Higuchi et al., 1992, *Biotechnology*, 10:413-417; R. Higuchi et al., 1993, *Biotechnology*, 11: 1026-1030; E.S. Kawasaki, 1990, "Amplification of RNA", en: *RNA Protocols: A Guide to Methods & Applications*, M.A. Innis et al., Academic Press, San Diego, CA, pp. 21-27; obras todas estas que se incorporan al presente documento como referencia). Asimismo, la expresión génica de la piel, sustituto dérmico o células cultivadas puede evaluarse usando redes génicas (cDNA en inglés) (microrredes o redes de prueba de chips de genes de ácidos nucleicos que comprenden materiales de soporte de membrana, vidrio, plástico o silicio, u otros), análisis seriado de la expresión génica (SAGE por sus siglas en inglés), (p. ej., como describen V.E. Velculescu et al., *Science*, 270(5235):484-487, 1995; A. Lal et al., *Cancer Res.*, 59(21):5403-5407, 1999; obras estas dos que se incorporan al presente documento como referencia), o técnicas de exhibición diferencial, cada una de las cuales son de uso y conocimiento ordinario en la especialidad.

Las composiciones tópicas usan materias/ingredientes activos de origen vegetal afectados por los genes relacionados con los signos dermatológicos del envejecimiento, tales como líneas finas, arrugas, y piel flácida o colgante como un biomarcador de los compuestos que pueden mejorar el estado y la apariencia de la piel afectada. Si los niveles de expresión de estos biomarcadores de ácido nucleico/proteína son modificados o aumentados en presencia de una materia natural de origen vegetal o ingrediente activo de esta, la materia natural de origen vegetal puede emplearse en una composición tópica de la invención para mejorar el estado y la apariencia de la piel. Estos ensayos sobre el nivel de expresión comprenden una variedad de métodos para medir los niveles de ácido nucleico en las células que han sido expuestas a una o más sustancias de prueba. Entre estos métodos adecuados se incluyen detección y evaluación de la activación o expresión génica, por ejemplo, del ADN, ARN o ARNm. A modo de ejemplos no limitativos, se pueden emplear ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (p. ej., RT - PCR), transferencia Northern, hibridación *in situ*, y otros ensayos conocidos y practicados en la técnica para cuantificar el ARN en células sometidas a ensayo para determinar la tolerancia a un tratamiento en particular (véase, p. ej., J. O'Connell, 2002, *RT-PCR Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ; R. Rapley y D.L. Manning, 1998, *RNA Isolation and Characterization Protocols*, Humana Press; R. Rapley, 2000, *Nucleic Acid Protocols Handbook*, Humana Press; obras todas estas que se incorporan al presente documento como referencia). De acuerdo con estos ensayos, si los niveles de por lo menos un biomarcador de ácido nucleico son elevados en presencia de una o más sustancias de prueba, esto puede ser un predictor de que la(s) sustancia(s) mejorarán los signos dermatológicos del envejecimiento. Estas sustancias, o materias naturales de origen vegetal, pueden usarse entonces en una composición tópica, preferiblemente aplicada a la piel todos los días, para tratar, prevenir, mejorar y/o reducir los signos del envejecimiento dermatológico, especialmente líneas finas, arrugas y piel flácida o colgante, con lo que se mejora el estado y la apariencia estética de la piel.

En otra forma de realización, el extracto vegetal usado en este contexto, también incluye extractos "sintéticos", es decir, diversas combinaciones de componentes y/o constituyentes vegetales conocidos que se combinan para imitar sustancialmente la composición y/o actividad de un extracto vegetal de origen natural. Estos extractos sintéticos están incluidos en la expresión "extracto vegetal". Los extractos sintéticos tendrán dos o más, tres o más, o cuatro o más, ingredientes activos en común con una planta. Mucho más preferiblemente, los extractos sintéticos tendrán sustancialmente el mismo número de ingredientes activos que un extracto natural. La correspondencia de la incidencia numérica de los ingredientes activos entre los extractos sintéticos y la planta o un extracto natural también puede aparecer descrita en términos de "porcentaje de correspondencia". Preferiblemente, el extracto sintético tiene aproximadamente 50 por ciento o más de correspondencia con la composición química de una planta o

extracto natural. En otras palabras, el extracto sintético tiene aproximadamente 50 por ciento o más de los ingredientes activos que se encuentran en la planta o en un extracto natural. Más preferiblemente, la composición química del extracto sintético tiene aproximadamente 70 por ciento o más de correspondencia con la composición química de una planta o un extracto natural. En el caso óptimo, un extracto sintético tiene aproximadamente 90 por ciento o más de correspondencia con la composición química de una planta o un extracto natural.

En el uso de las composiciones de esta divulgación, el extracto vegetal o componentes y/o constituyentes activos derivan preferiblemente en forma directa de la planta. Los componentes pueden estar en forma pura, forma semipura o forma no purificada. En una forma de realización, los componentes están en forma de un extracto obtenido por extracción con solventes orgánicos.

Los métodos de extracción que emplean solventes orgánicos son conocidos en la técnica y pueden emplearse de acuerdo con la presente invención. En pocas palabras, un método de extracción con solventes orgánicos comprende el lavado y la extracción de la materia de origen vegetal por medio de un solvente orgánico. Ejemplos no limitativos de solventes orgánicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroformo, hexano, xileno y éter de petróleo. Se pueden usar métodos bien conocidos en la técnica para la extracción con solventes orgánicos.

La extracción con solventes orgánicos comprende la recolección de materia prima de las plantas que contienen el(los) constituyente(s) deseado(s), como semillas, agujas, hojas, raíces, corteza, conos, tallos, rizomas, células de callos, flores, protoplastos, órganos y sistemas orgánicos, y meristemas. Estas materias de origen vegetal son molidas hasta conseguir partículas de tamaño pequeño y luego se las coloca en una máquina extractora por una boca de entrada para la materia prima empleando un equipo cargador medidor. La materia prima vegetal es introducida en la máquina extractora por una herramienta de empuje, y la materia prima vegetal va avanzando lentamente. El solvente orgánico (p. ej., etanol) puede añadirse a la máquina por una boca de entrada de solvente en la parte superior de una boca de salida de descarga de desechos. Debido a la diferencia entre la gravedad y el equilibrio, el solvente fluye hacia la entrada de la materia prima, empapa los materiales y vuelve a escurrirse hacia afuera por el lado opuesto a la entrada del solvente. Como las materias de origen vegetal y el solvente se mueven en direcciones opuestas entre sí, las materias de origen vegetal están constantemente sumergidas en una solución que contiene una baja concentración de extracto. Como resultado del equilibrio, se puede conseguir un elevado rendimiento de constituyente(s) vegetal(es) gracias a la extracción continua de la materia de origen vegetal contra la solución de baja concentración.

Un tiempo de extracción adecuado para la remoción de los constituyentes vegetales oscila típicamente entre aproximadamente 1-8 horas, más preferiblemente entre aproximadamente 2-6 horas, y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 3-5 horas. La temperatura de extracción oscila entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 90°C, entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 70°C, y entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 60°C. Luego el extracto recogido se filtra finamente para eliminar las impurezas y se lo puede usar directamente o concentrarlo, por ejemplo por destilación del solvente o por cualquier otro tipo de procesamiento convencional, y el extracto también puede presentarse en forma pulverulenta.

De modo similar, la extracción acuosa-solvente orgánico comprende recolectar en primer lugar la materia prima de una planta que contiene el(los) alcaloide(s) deseado(s), tales como semillas, agujas, hojas, raíces, corteza, conos, tallos, rizomas, flores, células de callos, protoplastos, órganos y sistemas orgánicos, y meristemas de la planta, que son molidos hasta convertirlos en partículas de tamaño pequeño. La materia de origen vegetal molida es empapada en solución acuosa ácida o alcalina, según sean la solubilidad y estabilidad del extracto deseado en condiciones ácidas o alcalinas (básicas). Para efectuar la extracción en condiciones ácidas, se agrega un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico al agua, p. ej., a una concentración de aproximadamente 3% (p/v). Para efectuar la extracción en condiciones alcalinas, se añade un álcali tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio al agua. La duración de la extracción y la temperatura de la extracción habitualmente son similares a lo usual en el método de extracción con solventes orgánicos descripto anteriormente.

Luego se recoge el extracto y se filtra finamente para retirar las impurezas. Se pueden agregar agentes alcalinos (p. ej., amoníaco) o agentes acidificantes (p. ej., ácido sulfúrico) al extracto para neutralizar la solución mediante el ajuste del pH, según la acidez o alcalinidad del extracto recolectado. El extracto acuoso se puede usar directamente, concentrado o deshidratado. Alternativamente, se puede añadir entonces solvente orgánico a la solución neutralizada para transferir los principios activos del extracto de una fase acuosa a una fase orgánica. Ejemplos de estos solventes orgánicos incluyen, sin limitación, etanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol y xileno. El extracto que comprende los principios activos del extracto que han sido transferidos, disueltos en solvente orgánico, se puede usar directamente en forma concentrada o deshidratada.

Los extractos también pueden obtenerse extrayendo la materia de origen vegetal con agua, etanol, o una mezcla de estos. Los sistemas de solventes hidroalcohólicos pueden comprender de aproximadamente 10% por volumen a aproximadamente 90% por volumen de etanol y de aproximadamente 10% por volumen a aproximadamente 90% por volumen de agua. Más habitualmente, el sistema de solventes comprenderá de aproximadamente 40% por volumen a aproximadamente 90% por volumen de etanol y de aproximadamente 10% por volumen a aproximadamente 60% por volumen de agua.

Se pueden combinar diferentes plantas que contienen distintos constituyentes y extraerlos conjuntamente. Este proceso de extracción mixta puede usarse preferiblemente para extraer aquellas plantas que contienen constituyentes de solubilidad similar en el solvente utilizado para la extracción, tal como etanol. La mezcla de extractos puede concentrarse y almacenarse en un solvente apropiado.

- 5 Los extractos pueden ser utilizados en mezcla con solventes fisiológicamente aceptables, en forma de concentrados en los que se ha retirado una porción del solvente u otros diluyentes por evaporación u otros procesos físicos adecuados o, preferiblemente, se puede extraer el solvente para proporcionar un extracto deshidratado. Preferiblemente, los sólidos se extraen del extracto por filtración, centrifugación u otros procesos adecuados. La deshidratación puede realizarse por liofilización, secado por pulverización, compresión a gránulos (*prilling*), u otro proceso adecuado. El secado por pulverización se puede hacer combinando el líquido de extracción con un relleno tal como maltodextrina, y a continuación secado por pulverización.

- 10 Procesos adecuados de extracción están divulgados en las Publicaciones de PCT WO03/079816 (que describe un proceso para preparar extractos de tomate con alto contenido de licopeno), WO04/014404 (que describe un proceso para preparar un extracto de *Echinacea angustifolia*) y WO04/014958 (que describe la extracción de un polisacárido de raíces de *Echinacea angustifolia*), documentos todos estos que se incorporan al presente documento como referencia en su totalidad.

Vehículo y Composiciones

- 20 De acuerdo con esta divulgación, las composiciones que contienen los principios activos de la MAGP-1 de la invención pueden comprender además antioxidantes, antiinflamatorios, pantallas solares, productos cosméticos, que incluyen maquillajes, formulaciones para combatir el envejecimiento, p. ej., cremas para líneas finas y/o arrugas, productos tópicos, potenciadores de la penetración de la piel, pulverizaciones y similares. Además, de acuerdo con esta divulgación, los componentes de plantas y los ingredientes adicionales que comprenden estas composiciones pueden formularse en productos que asumen variadas formas. Preferiblemente, las composiciones se preparan en sistemas de suministro dirigido, p. ej. cremas, lociones, geles, sueros, parches transdérmicos, y similares, en particular para la administración tópica. El suministro dirigido y/o potenciamiento de la penetración también pueden lograrse aplicando iontoforesis.

- 25 La presente divulgación proporciona además composiciones que comprenden los componentes de las plantas preferiblemente para la administración tópica o para el suministro dirigido sin inducir irritación de relevancia. Por consiguiente, las composiciones de la invención resultan especialmente adecuadas para la piel sensible. Las composiciones son aplicadas a la piel durante un lapso de tiempo suficiente para mejorar la apariencia estética de la piel. Las composiciones se aplican preferiblemente de manera tópica una vez, dos veces, o más por día, preferiblemente, una vez o dos veces por día. Es preferible la aplicación diaria durante un período de una semana, dos semanas, cuatro semanas, o más. Las composiciones pueden formularse en liposomas u otros medios de encapsulación o vehículos de suministro que pueden comprender otros aditivos o sustancias, y/o que pueden ser modificados para alcanzar más específicamente un sitio, o permanecer allí, luego de la administración.

- 30 La presente divulgación abarca además composiciones que comprenden una formulación cosméticamente o dermatológicamente aceptable adecuada para entrar en contacto con tejido vivo animal, incluido tejido humano, sin que se produzca prácticamente ningún efecto fisiológico adverso en el usuario. Las composiciones comprendidas por esta divulgación pueden obtenerse en cualquier forma cosméticamente y/o dermatológicamente adecuada, preferiblemente como loción o crema, o también en la forma de una base anhidra o acuosa, al igual que en una forma de líquido pulverizable. Otras formas de productos cosméticos adecuados para las composiciones de esta invención incluyen, por ejemplo, una emulsión, un bálsamo labial, un brillo para labios, una loción, una máscara, un ungüento, una mousse, un parche, una pomada, una solución, un rocío, una barra a base de cera, o una toallita. Asimismo, las composiciones contempladas por esta divulgación pueden incluir uno o más adyuvantes cosméticamente aceptables y compatibles, de uso habitual y conocidos por la persona con experiencia en la técnica, como colorantes, fragancias, emolientes, humectantes, conservantes, vitaminas, agentes quelantes, espesantes, anestésicos, antialérgicos, antifúngicos, antimicrobianos, otros agentes antiinflamatorios, antioxidantes, antisépticos, agentes para la despigmentación, formadores de película, repelentes de insectos, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizadores, pantallas solares, estabilizadores, surfactantes, espesantes, modificadores de la viscosidad, y similares, además de otros productos botánicos como el aloe, la camomila y otros, y tal como se describe a continuación.

- 50 Los vehículos cosméticamente o dermatológicamente aceptables que se pueden emplear en las composiciones tópicas de la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más sistemas acuosos, glicerinas, alcoholes C1-4, alcoholes grasos, éteres grasos, ésteres grasos, polioles, glicoles, aceites vegetales, aceites minerales, liposomas, materiales laminares lipídicos, aceites de siliconas, agua o cualquiera de sus combinaciones.

En la presente divulgación, el vehículo puede presentarse en forma de fase acuosa, fase oleosa, gel, emulsión cera en agua, emulsión silicona en agua, agua en silicona, emulsión aceite en agua, o emulsión agua en aceite. La fase acuosa es una mezcla de uno o más ingredientes solubles en agua o dispersables en agua, que pueden ser líquidos, semisólidos o sólidos a temperatura ambiente (25°C). El vehículo comprende, o puede estar en forma de,

suspensión, dispersión o solución en agua o un vehículo acuoso-alcohólico, que puede contener un espesante o gelante. El técnico en esta especialidad puede seleccionar la forma de producto apropiada, los ingredientes que contiene, así como el método de preparación, sobre la base del conocimiento que posea el experto.

5 La composición puede incluir una fase acuosa que puede contener agua o una mezcla de agua y por lo menos un solvente orgánico hidrofílico tal como un alcohol, especialmente un monoalcohol inferior lineal o ramificado que contiene de 2 a 5 átomos de carbono, p. ej., etanol o propanol; un poliol, p. ej., propilenglicol, sorbitol, glicerol, diglicerol, pantenol, o polietilenglicol, y sus mezclas. Esta fase acuosa puede constituir de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 99,99% en peso, por peso de la composición.

10 Cuando la composición de la invención se presenta en forma de emulsión, también puede comprender como opción un surfactante, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 30% y en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso, por peso de la composición.

La composición puede comprender además un polímero espesante tal como un poliuretano anfílico, un homopolímero o copolímero poliacrílico, un poliéster, y/o una resina a base de hidrocarburos. Los polímeros pueden disolverse o dispersarse en el vehículo cosméticamente aceptable y combinarse opcionalmente con un plastificante.

15 La composición de esta invención puede comprender asimismo una fase oleosa que contiene ingredientes solubles en aceite o dispersables en aceite que son líquidos a temperatura ambiente (25°C) y/o sustancias oleosas o cerosas que son sólidas a temperatura ambiente, como ceras, semisólidos, gomas, y sus mezclas. Esta fase oleosa pueden también contener solventes orgánicos.

20 Los materiales oleosos adecuados que son líquidos a temperatura ambiente, generalmente llamados aceites, incluyen aceites a base de hidrocarburos de origen animal tales como perhidroescualeno; aceites vegetales a base de hidrocarburos tales como triglicéridos líquidos de ácidos grasos de 4 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, triglicéridos de ácido heptanoico u octanoico, o aceites tales como aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de semillas de colza, aceite de ricino, aceite de palta, triglicéridos de ácido caprílico o cáprico, aceite de jojoba; hidrocarburos lineales o ramificados de origen mineral o sintético tales como parafinas líquidas y sus derivados, vaselina; ésteres y éteres sintéticos, en particular ésteres de alcoholes grasos, a saber, por ejemplo, miristato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, estearato de 2-octildodecilo, isoestearato de isoestearilo; ésteres hidroxilados tales como lactato de isoestearilo, hidroxiestearato de octilo, hidroxiestearato de octildodecilo, heptanoatos, octanoatos y decanoatos de alcoholes grasos; ésteres de poliol tales como dioctanoato de propilenglicol, diheptanoato de neopentilglicol, diisononanoato de dietilenglicol, y ésteres de pentaeritritol; alcoholes grasos que contienen de 12 a 26 átomos de carbono tales como octildodecanol, 2-butiloctanol, 2-hexildecanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol oleílico; aceites fluorados y/o fluorosiliconados parcialmente a base de hidrocarburos; aceites siliconados tales como polimetilsiloxanos (PDMS) lineales o cíclicos, volátiles o no volátiles, que son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente, tales como ciclometiconas y dimeticonas, que comprenden opcionalmente un grupo fenilo, por ejemplo fenil trimeticonas, siloxanos, y sus mezclas. Estos aceites se encuentran presentes generalmente en una cantidad de 0% en peso a aproximadamente 90% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a 80% en peso, por peso de la fase oleosa.

40 La fase oleosa de la composición de la divulgación puede comprender asimismo uno o más solventes orgánicos cosméticamente aceptables. Estos solventes se encuentran presentes en una cantidad de 0% en peso a aproximadamente 60% en peso, preferiblemente aproximadamente de 1% en peso a 30% en peso, por peso de la composición y pueden escogerse del grupo integrado por solventes orgánicos lipofílicos, solventes orgánicos anfílicos y sus mezclas. Los solventes adecuados que pueden usarse en la composición de esta invención incluyen ésteres de ácido acético tales como acetato de metilo, etilo, butilo, amilo o 2-metoxietilo; acetato de isopropilo; hidrocarburos tales como tolueno, xileno, p-xileno, hexano o heptano; éteres que contienen por lo menos 3 átomos de carbono, y sus mezclas.

45 La composición de esta invención puede comprender asimismo cualquier ingrediente de los que se utilizan comúnmente en la industria cosmética. Estos ingredientes incluyen agentes conservantes, espesantes de fase acuosa (biopolímeros polisacáridos, polímeros sintéticos) y espesantes de fase grasa, fragancias, agentes activos hidrofílicos y lipofílicos, y sus mezclas. Las cantidades de estos diversos ingredientes son las que se usan habitualmente en la industria cosmética para conseguir un fin determinado y, en general, oscilan entre aproximadamente 0,01% en peso y aproximadamente 20% en peso, por peso de la composición. La naturaleza de estos ingredientes y sus cantidades debe ser compatible con la producción de las composiciones de la divulgación.

55 La composición de la divulgación puede comprender asimismo una fase adicional en partículas, habitualmente presente en una cantidad de 0% en peso a aproximadamente 30% en peso, por peso de la composición, preferiblemente de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 20% en peso, y que puede comprender rellenos, pigmentos y/o agentes perladores y/o rellenos usados en las composiciones cosméticas. Los pigmentos inorgánicos adecuados incluyen óxido de titanio y óxido de hierro; los rellenos adecuados incluyen talco, mica, polietileno nitrado de boro en polvo, microesferas de copolímero, y microperlas de resinas siliconadas (Tospearl de Toshiba).

La fase oleosa de las composiciones de esta invención puede comprender una o más ceras, gomas, o sus mezclas. Las ceras incluyen ceras a base de hidrocarburos, ceras fluoradas y/o ceras siliconadas y pueden ser de origen vegetal, mineral, animal y/o sintético. En particular, las ceras tienen un punto de fusión mayor a 25°C, preferiblemente mayor a 45°C. Las composiciones de la presente divulgación pueden contener de 0 a aproximadamente 20% en peso de ceras, por peso de la composición. Las gomas son en general PDMS o gomas de celulosa o polisacáridos de alto peso molecular y los materiales semisólidos son en general compuestos a base de hidrocarburos tales como lanolinas y sus derivados o alternativamente PDMS. Las composiciones de la presente divulgación pueden contener de 0 a aproximadamente 20% en peso de gomas, por peso de la composición, habitualmente de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso.

En otra forma de realización preferida, las composiciones tópicas de la presente divulgación también incluyen por lo menos uno de los siguientes: un potenciador de la penetración dérmica, un suavizante de la superficie, un mejorador de la turgencia, un difusor óptico, una pantalla solar, un promotor de la exfoliación, y un antioxidante. Detalles respecto de estos y de otros ingredientes cosméticos adecuados pueden consultarse en la obra "International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", 10.^a Edición (2004), publicada por la Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association (CTFA), pp. 2177-2299, que se incorpora a la presente invención como referencia en su totalidad.

Entre las pantallas solares que pueden emplearse en las composiciones de la presente invención se incluyen avobenzona, derivados de ácido cinámico (como el octilmetoxi cinamato), salicilato de octilo, oxibenzona, dióxido de titanio, óxido de zinc, o cualquiera de sus mezclas. La pantalla solar puede constituir de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso del peso total de la composición. La adición de una pantalla solar puede prevenir o reducir la fotodegradación de la composición mientras está en el envase y además servir para proteger la piel de la radiación ultravioleta.

La función de un antioxidante consiste, entre otras cosas, en combatir a los radicales libres de la piel para proteger la piel de la agresión ambiental del entorno. Ejemplos de antioxidantes que se pueden usar en las composiciones de la presente incluyen, sin limitación, ácidos alfa-hidroxi (AHA); peróxido de benzoilo; ácidos betahidroxi; cetoácidos, tales como ácido pirúvico, ácido 2-oxopropanoico, ácido 2-oxobutanoico, y ácido 2-oxopentanoico; oxácidos como los revelados en las Patentes Estadounidenses N.ºs 5.847.003 y 5.834.513 (el contenido de las cuales se incorpora al presente documento como referencia); ácido salicílico; urea; o cualquiera de sus mezclas. Los antioxidantes preferidos son el ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, ácido glicólico, ácido láctico, o cualquiera de sus mezclas; compuestos que tienen funciones hidroxifenólicas, tales como el ácido ascórbico y sus derivados/ésteres; beta-caroteno; catequinas; curcumina; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados; o cualquiera de sus mezclas. Las composiciones de la presente divulgación pueden tener un antioxidante preferiblemente de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,001% en peso a aproximadamente 5% en peso, del peso total de la composición.

La presente composición también puede tener uno o más de los siguientes agentes activos, ingredientes o adyuvantes: anestésicos, antialérgicos, antifúngicos, antisépticos, agentes quelantes, colorantes, demulcentes, emolientes, emulsionantes, fragancias, humectantes, lubricantes, hidratantes, reguladores del pH, agentes modificadores de la pigmentación, conservantes, estabilizadores, surfactantes, espesantes, modificadores de la viscosidad, vitaminas, o cualquiera de sus mezclas. Las cantidades de estas diversas sustancias son las que se emplean habitualmente en la industria cosmética o farmacéutica; por ejemplo, pueden constituir de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% del peso total de la composición.

Ejemplos no limitativos de agentes activos para formular en las composiciones de la presente divulgación incluyen aquellos reactivos que tienen un efecto en el tratamiento de arrugas y/o líneas finas, además de los principios activos vegetales naturales descriptos, tales como los agentes queratolíticos, es decir, un agente activo que tiene propiedades adecuadas para la descamación, exfoliación o limpieza, o un agente activo que puede suavizar la capa queratosa de la piel. Otros ejemplos de agentes activos contra las arrugas o contra las líneas finas incluyen hidroxiácidos y retinoides. Estos agentes pueden formularse, por ejemplo, en cantidades de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 5% por peso con respecto al peso total de la composición.

Entre los hidroxiácidos adecuados se incluyen, por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxialcanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y sus derivados de alquilo, que incluyen ácido 5-n-octanoilsalicílico, ácido 5-n-dodecanoilsalicílico, ácido 5-n-decanoilsalicílico, ácido 5-n-octilsalicílico, ácido 5-n-heptiloilsalicílico, ácido 4-n-heptiloilsalicílico y ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico o sus derivados de alcoxi, tales como ácido 2-hidroxi-3-metiloxibenzoico.

Entre los retinoides adecuados se incluyen, sin limitación, ácido retinoico (p. ej., todo-trans o 13-cis) y sus derivados, retinol (Vitamina A) y sus ésteres, tales como palmitato de retinol, acetato de retinol y propionato de retinol, y sus sales.

Más en particular, las composiciones para la aplicación tópica pueden estar en forma de una composición de cuidado y protección de la piel, preferiblemente para la cara, el cuello, las manos, los pies u otras áreas del cuerpo. Ejemplos no limitativos incluyen cremas o lociones diurnas, cremas o lociones nocturnas, cremas con pantalla solar,

lociones, o aceites, leches para el cuerpo, maquillaje (una base), composiciones para el bronceado artificial, productos depilatorios, y parches.

Los emulsionantes están presentes habitualmente en las composiciones en forma de emulsión de la divulgación en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% por peso y preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 30% por peso con respecto al peso total.

En las formulaciones de base acuosa, los compuestos activos pueden formularse en un intervalo de pH entre 1 y 8, dentro de lo cual se prefiere un pH de 2-7, y dentro de lo cual se prefiere sobre todo un pH de 3,5-5,5.

En otra forma de realización de acuerdo con la presente invención, los compuestos para la estimulación de la expresión de la proteína MAGP-1 son tamizados en cuanto a su actividad por medio de un ensayo o método de selección por tamización que comprende cultivar fibroblastos de dermis humana normal en placas con DMEMD con 10% de suero y a continuación incubación durante 24 horas a 37°C y 10% de CO₂. Después de 24 horas, se preparan las soluciones madre de los compuestos de la presente invención como materiales de prueba en los solventes apropiados (p. ej., DMSO). Luego, las células son tratadas con los materiales de prueba o el respectivo vehículo control diluido en medio de crecimiento durante 48 horas en una incubadora humidificada a 37°C con 10% de CO₂. Después de la incubación, generalmente se retira el medio de crecimiento y se añade un reactivo TRIzol a las placas. Los lisados celulares resultantes son recolectados y colocados en una congeladora hasta aislar y analizar el ARN. El aislamiento del ARN se puede llevar a cabo usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Después del aislamiento, se determina la concentración de ARN total por Nanodrop (Thermo Scientific, DE) o cualquier otro método conocido. El ARN aislado pasa entonces por Transcripción Reversa (RT por sus siglas en inglés) y Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR por sus siglas en inglés) para amplificar el ARN, y luego se mide y se efectúan los cálculos siguiendo métodos conocidos para determinar el nivel de actividad estimuladora de MAGP-1 de cada compuesto.

Aun otra forma de realización de la invención consiste en preparar composiciones que contienen un principio activo de la MAGP-1 identificado de acuerdo con el método de selección por tamización ya mencionado.

En los siguientes ejemplos se pretende demostrar ciertos aspectos de la invención sin carácter limitativo en absoluto.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 – Preparación de Extractos

Ixora chinensis – Se obtiene un extracto de la planta picada deshidratada de *Ixora chinensis* Lamk mediante extracción con etanol seguida de una extracción adicional con hexano. En pocas palabras, la planta picada de *Ixora chinensis* se muele primero manualmente en pequeñas partículas que producen aproximadamente 250 gramos de un polvo. El polvo molido es extraído entonces con 50% de etanol. Después de filtrar y evaporar por vacío, la totalidad del extracto concentrado es diluida con agua, centrifugada y filtrada. El líquido es extraído entonces tres veces con hexano, se descarta la capa superior de hexano y se liofiliza la capa acuosa, con lo cual se obtiene un extracto de aproximadamente 90 gramos.

Clerodendron lindleyi - Se obtiene un extracto de hojas de la planta de *Clerodendron lindleyi* empleando un esquema de extracción con etanol. Las hojas de *Clerodendron lindleyi* se muelen primero manualmente en pequeñas partículas que producen aproximadamente 250 gramos de un polvo por matraz (2 matraces). El polvo molido es extraído entonces con 80 % por volumen de etanol (2 X 2000 ml por matraz). Después de filtrar y evaporar por vacío, la totalidad del extracto concentrado es liofilizada con lo que se consigue un extracto etanólico de 30,77 gramos.

Antidesma bunius – Se obtiene un extracto a partir de 400 gramos de hojas de plantas molidas extraídas con 4450 ml de una solución 1:1 de etanol-agua por volumen en tres porciones. El extracto es filtrado, concentrado por vacío para eliminar el etanol, diluido con agua hasta obtener 1300 ml, y luego centrifugado. El líquido sobrenadante producido se lava con 500 ml de diclorometano, se decolora con 10 g de carbón, se filtra, luego se concentra hasta obtener 57,7 g de extracto, que se deshidrata hasta producir un polvo.

Operculina turpethum - Se obtiene un extracto de las partes aéreas de plantas de *Operculina turpethum* empleando un esquema de extracción con etanol. Las hojas de *Operculina turpethum* se muelen primero manualmente en pequeñas partículas con lo que se produce un polvo de aproximadamente 250 gramos. El polvo molido es extraído entonces con una mezcla agua-etanol (50-50). Después de filtrar y evaporar por vacío, la solución acuosa es lavada con cloruro de metileno, concentrada bajo vacío y deshidratada.

Tiliacora triandra - Se obtiene un extracto de la viña de la planta de *Tiliacora triandra* empleando un esquema de extracción con etanol. En pocas palabras, las viñas de *Tiliacora triandra* Diels se muelen primero manualmente en pequeñas partículas con lo que se produce un polvo de aproximadamente 250 gramos por matraz (2 matraces). El polvo molido es extraído entonces con 80% de etanol (2 X 2000 ml por matraz). Después de filtrar y evaporar por vacío, la totalidad del extracto concentrado es liofilizada con lo que se consigue un extracto etanólico de 50 gramos.

Ejemplo 2 –Expresión de MAGP-1 en la dermis

Materiales y Métodos

Se obtuvieron biopsias de piel de áreas fotoexpuestas y fotoprotegidas de 15 sujetos jóvenes (edad 18-25) y 15 sujetos mayores (edad 40-65). Los tejidos fueron fijados en formalina y sometidos a un estudio de inmunohistoquímica. Se aplicó anti-MAGP-1 y anticuerpo secundario conjugado a fosfatasa alcalina para visualizar correctamente la ubicación de la proteína en la piel. Las imágenes se tomaron con un sistema de microimágenes Zeiss Axionskop2.

Resultados

La proteína MAGP-1 es degradada en su estructura con fotoenvejecimiento (Fig. 1). La flecha en la Figura 1 indica la ausencia de las fibrillas de MAGP-1 en la dermis papilar. La estrella indica la degradación estructural de la MAGP-1 en la dermis.

Ejemplo 3 - Expresión de MAGP-1 alrededor de los poros y folículos pilosos

Empleando materiales y métodos similares a los del Ejemplo 2, en este caso los resultados demostraron que el nivel de proteína MAGP-1 se reduce significativamente alrededor de los folículos pilosos/poros con el fotoenvejecimiento (Fig. 2). Las flechas de la Fig. 2 indican elevados niveles de estructura de fibrillas de MAGP-1 alrededor de los folículos pilosos/poros en sujetos jóvenes; y las puntas de flecha indican carencia de MAGP-1 alrededor de los folículos pilosos/poros en piel expuesta a la luz en sujetos mayores.

Ejemplo 4 - Método de selección por tamización

Tratamiento de las células

Se cultivaron fibroblastos de dermis humana normal (Cascade Biologics) en placas de 100 mm con 10 ml de DMEM con 10% de suero y se incubaron durante 24 horas a 37°C y 10% de CO₂. Después de 24 horas, se prepararon las soluciones madre de los compuestos de prueba/extractos vegetales en los solventes adecuados (p. ej., DMSO). Las células fueron tratadas con material de prueba o el respectivo vehículo control diluido en medio de crecimiento durante 48 horas en una incubadora humidificada a 37°C con 10% de CO₂. Después de la incubación, se retiró el medio de crecimiento de cada placa y se agregaron 800 µl de reactivo TRIzol (Invitrogen) a las placas. Se recogieron los lisados celulares y se colocaron en un congelador a -80°C hasta el aislamiento y análisis del ARN.

Aislamiento de ARN

El ARN fue aislado respetando el procedimiento del fabricante. En pocas palabras, se llevaron los lisados celulares hasta temperatura ambiente. Se agregaron 0,2 ml de cloroformo por 1 ml de reactivo TRIzol®. Los tubos fueron agitados enérgicamente durante 15 segundos e incubados a temperatura ambiente durante 2 a 3 minutos. Las muestras fueron centrifugadas a 12000×g durante 15 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. Después de la centrifugación la mezcla se separó en múltiples fases y el ARN quedó exclusivamente en la fase acuosa superior.

Luego se transfirió la fase acuosa a un nuevo tubo. El ARN precipitó de la fase acuosa mezclando con 0,5 ml de alcohol isopropílico por 1 ml de reactivo TRIzol® usado para la homogenización inicial. Las muestras fueron incubadas a una temperatura de 15 a 30°C durante 10 minutos y centrifugadas a 12000×g durante 10 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. Se extrajo el sobrenadante y se lavó el pellet de ARN una vez con 75% de etanol añadiendo por lo menos 1 ml de 75% de etanol por 1 ml de reactivo TRIzol® usado para el lisado celular. La muestra fue mezclada por vórtice y centrifugada a 7500 ×g durante 5 minutos a una temperatura de 2 a 8°C. El pellet de ARN fue secado brevemente al aire. Se disolvió el ARN en agua sin RNasa y se determinó la concentración de ARN total usando Nanodrop (Thermo Scientific, DE).

Transcriptasa reversa y qPCR

Las reacciones de Transcripción Reversa (RT) fueron realizadas en un volumen total de 20 µl. La mezcla de RT fue preparada con 2 µl de regulador de RT TaqMan 10X, 4,4 µl de MgCl₂ 25 mM, 4,0 µl de mezcla dNTP, 1,0 µl de Hexámero Aleatorio, 0,4 µl de inhibidor de RNasa, 0,5 µl de Transcriptasa Reversa MultiScribe (50 U/ml), 2,0 µg de ARN y agua sin RNasa para constituir el volumen final de 20 µl. La reacción fue incubada a 25°C durante 10 min, 48°C durante 30 min, luego 95°C durante 5 min usando un equipo Stratagene Mx 3005P QPCR. Después de la etapa de RT, las reacciones fueron almacenadas a -20°C para el análisis qPCR.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR) se llevó adelante en un volumen total de 20 µl. Se usó mezcla maestra de Applied Biosystems (AB) Universal para PCR. La mezcla fue preparada con 10 µl de mezcla Taqman Universal para PCR, 1 µl de mezcla de cebador y sonda, 2 µl de producto de RT, y 7 µl de agua desionizada. Tanto la MAGP-1 como los cebadores y sondas de GAPDH fueron adquiridos en Applied Biosystems, y la ID para MAGP-1 es Hs00250064_ml, y el número de Parte para GAPDH humana es 4352934E.

5 Los perfiles de temperatura para QPCR fueron 50°C durante 2 min y 95°C durante 10 min para 1 ciclo, luego a 95°C durante 15 seg y 60°C durante 1 min para 40 ciclos. Los valores del ARNm de MAGP-1 fueron recolectados junto con los de los genes de referencia GAPDH. Los valores son normalizados hasta GAPDH para determinar cambios en el ARNm de la MAGP-1 después del tratamiento. El porcentaje de aumento en el ARNm de la MAGP-1 fue calculado comparando los resultados de la prueba con el vehículo control.

La Tabla 1 enumera los ingredientes que se consideraron con actividad para estimular la expresión de la MAGP-1. De acuerdo con la invención es un compuesto de fórmula/estructura (I).

Tabla 1 – Datos de la selección tamizada de MAGP-1

<i>Nombre del Producto/Ingrediente</i>	<i>Concentración</i>	<i>Nivel de Actividad (véase el Código)</i>
KTFK	0,001%	++++
Amorphophallus campanulatus	0,1%	++++
Sesbania grandiflora	0,01%	+
Ácido tiodipropiónico (TDPA)	0,001%	++
Sapindus rarak	0,001%	++
Compuesto de estructura I	0,01%	++++
Antidesma buniis	0,10%	+++
Tiliacora triandra	0,01%	+++
Compuesto de estructura II	0,01%	++++
Thunbergia laurifolia	0,01%	+
Operculina turpethum	0,00%	++
Ixora chinensis	0,01%	+++
Clerodendron lindleyi	0,001%	+

Código de actividad

0: 0-20%
 +: 21-40%
 ++: 41-60%
 +++: 61-80%
 ++++: >80%

10 Todos los porcentajes están indicados por peso, con respecto al peso total de la composición, a menos que se indique otra cosa.

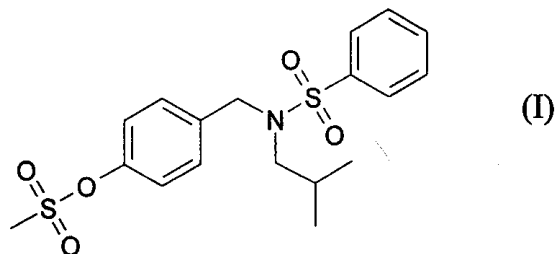
Otras variaciones pueden comprender las siguientes características: el método de la invención puede comprender la etapa en la que la estimulación del ARN de la MAGP-1 se mide utilizando la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para mejorar la apariencia estética de la piel humana, que comprende:

(i) un agente activo que consiste en:

un compuesto que tiene la fórmula I:



y

(ii) un vehículo cosméticamente aceptable.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, donde el agente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 10% en peso del peso total de la composición.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, que además comprende un segundo agente activo seleccionado del grupo que consiste en extractos de *Sesbania grandiflora*, extractos de *Amorphophallus campanulatus*, extractos de *Sapindus rarak*, extractos de *Tiliacora triandra*, extractos de *Thumbergia laurifolia*, KFTK, ácido tioldipropiónico y sus ésteres mono- y dialquílicos de C₁-C₄ y combinaciones de los mismos.

4. Un método cosmético para mejorar la apariencia estética de la piel humana, que comprende aplicar tópicamente a la piel en necesidad del mismo una cantidad efectiva de una composición de conformidad con la reivindicación 1 o 3, en donde el mejoramiento se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas,
- (b) reducción del tamaño de poro de la piel,
- (c) mejoramiento en el espesor, turgencia y/o firmeza de la piel;
- (d) mejoramiento en la elasticidad y/o suavidad de la piel;
- (e) mejoramiento en el tono, resplandor y/o claridad de la piel;
- (f) mejoramiento en la producción de procolágeno y/o colágeno;
- (g) mejoramiento en el mantenimiento y remodelación de elastina;
- (h) mejoramiento en la textura y/o promoción de la retexturización de la piel;
- (i) mejoramiento en la reparación y/o funcionamiento de la barrera de la piel;
- (j) mejoramiento en la apariencia de los contornos de la piel;
- (k) restauración del lustre y/o brillo de la piel;
- (l) reposición de nutrientes y/o constituyentes esenciales en la piel;
- (m) mejoramiento de la apariencia de la piel disminuida por la menopausia;
- (n) mejoramiento en la humectación de la piel;
- (o) incremento en la elasticidad y/o resiliencia de la piel;
- (p) tratamiento, reducción y/o prevención de la piel flácida o colgante; o
- (q) reducción de manchas de pigmento; o cualquier combinación de los mismos.

5. El método de conformidad con la reivindicación 4, donde dicho mejoramiento es el tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas.

6. El método de conformidad con la reivindicación 4, donde dicho mejoramiento es un incremento en la elasticidad y/o resiliencia de la piel.
7. El método de conformidad con la reivindicación 4, donde dicho mejoramiento es el tratamiento, reducción y/o prevención de la piel flácida o colgante.
- 5 8. El método de conformidad con la reivindicación 4, donde la composición se aplica tópicamente por lo menos una vez al día durante por lo menos una semana.

Fig. 1

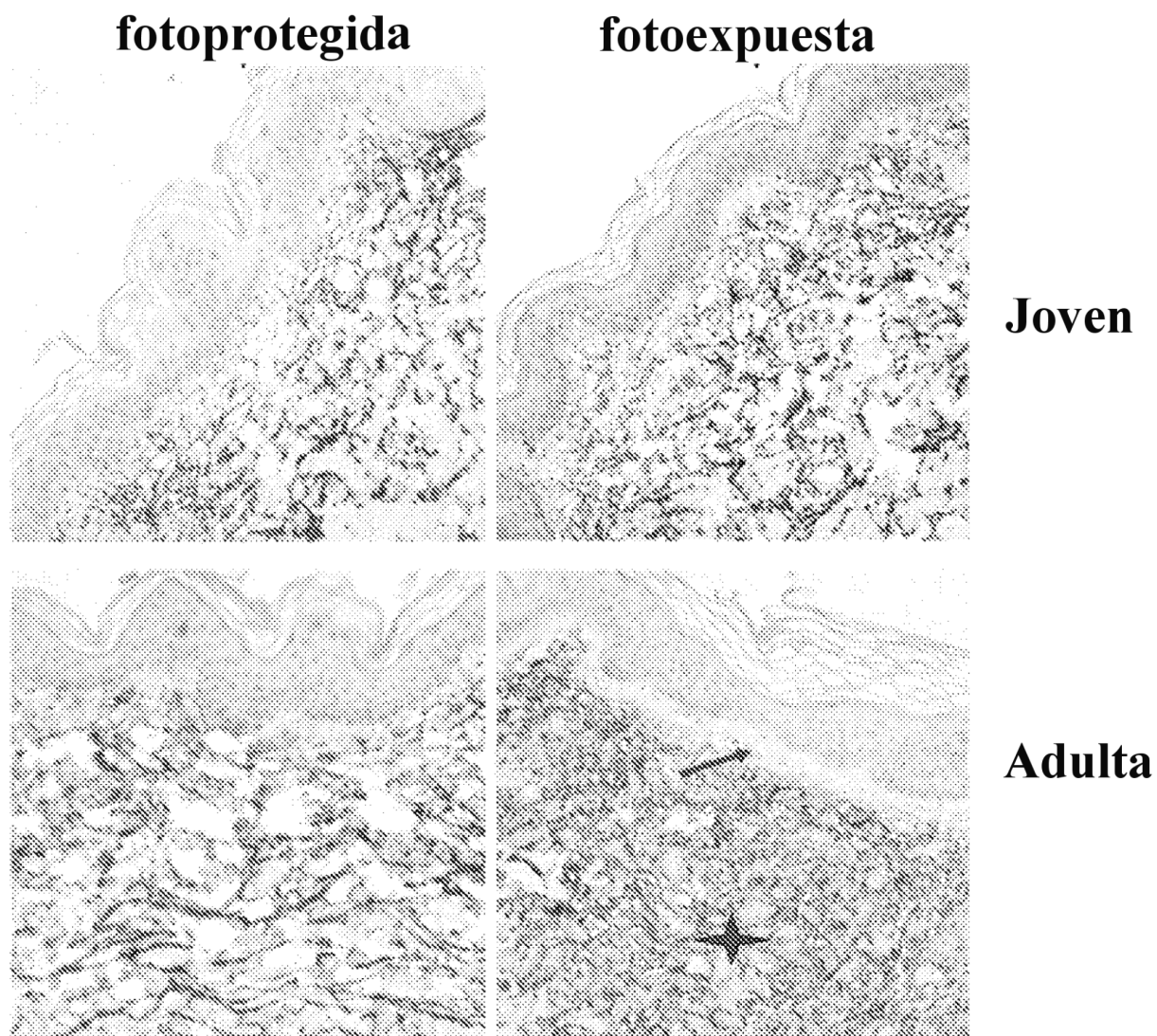


Fig. 2

