

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 736**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2009 E 09181018 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2204163**

54 Título: **Asociación de monosacáridos con ácido ascórbico y su utilización en cosmética**

30 Prioridad:

30.12.2008 FR 0859152
16.01.2009 US 145119 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 736 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

Asociación de monosacáridos con ácido ascórbico y su utilización en cosmética

La presente invención se refiere a la utilización de una composición, en especial cosmética y/o dermatológica, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un monosacárido que es la ramnosa y de al menos un compuesto adicional escogido entre el ácido ascórbico, uno de sus análogos y su mezcla.

La piel humana está constituida principalmente por dos capas principales que son la dermis y la epidermis que recubre la dermis de manera superficial. La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es, asimismo, el elemento que la alimenta. Está constituida principalmente por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta mayoritariamente por colágeno, elastina y una sustancia denominada sustancia fundamental. Estos componentes son sintetizados por los fibroblastos.

La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermoepidérmica. Es una región compleja de un espesor de aproximadamente 100 nm que comprende el polo basal de los queratinocitos basales, la membrana epidérmica y la zona sub-basal de la dermis superficial. Desde un punto de vista estructural, hemidesmosomas, en los cuales se insertan filamentos de queratina (complejo hemidesmosoma-tonofilamentos) se reparten sobre la membrana plasmática de los queratinocitos basales. En relación con estos complejos hemidesmosoma-tonofilamentos se encuentran filamentos de anclaje que atraviesan la membrana basal epidérmica. Los filamentos de anclaje están ligados a la laminina 5 en el lado epidérmico. Por último, fibrillas de anclaje constituyen la red sub-basal. Son estructuras curvilíneas que se originan y acaban en la cara profunda de la membrana basal y en las cuales entran fibras de colágeno I, III y V.

Se ha demostrado que estas fibrillas de anclaje, perfectamente visualizables mediante microscopía electrónica, están compuestas de colágeno de tipo VII (a partir de ahora, en el texto, colágeno VII). El colágeno VII es sintetizado por los queratinocitos y los fibroblastos, pero de forma más importante por los queratinocitos (M. Aumalley, P. Rousselle, "Laminins of the dermoepidermal junction", (Lamininas de la unión dermoepidérmica), Matrix Biology, 1999, 18: 19-28; M. Nievers, R. Schaapveld A. Sonnenberg, "Biology and function of hemidesmosomes", (Biología y función de los hemidesmosomas), Matrix Biology, 1999, 18: 5-17).

Los colágenos son las proteínas mayoritarias de las matrices extracelulares de la piel. hasta la fecha se han identificado y calificado de I a XX veinte tipos de colágeno. Los colágenos mayoritariamente presentes en el conjunto de la dermis son los colágenos de los tipos I y III que forman la matriz extracelular del conjunto de la dermis (son estos colágenos los que constituyen el 70 – 80 % del peso seco de la dermis). Además, los colágenos no son todos sintetizados por los mismos tipos celulares; los colágenos de tipo I y de tipo III son producidos esencialmente por los fibroblastos dérmicos mientras que el colágeno de tipo VII es producido por dos categorías de células, los queratinocitos y los fibroblastos. La regulación de su expresión difiere de un colágeno a otro; por ejemplo, los colágenos I y VII no son regulados de la misma forma por ciertas citoquinas; en efecto, el TNF alfa y la leucoregulina estimulan el colágeno VII y regulan negativamente el colágeno I. Entre los otros tipos de colágenos implicados en especial en el envejecimiento se pueden citar los colágenos XII y VI. El colágeno XII liga las fibrillas de colágeno I con los otros compuestos matriciales en el seno de la dermis papilar y regula así las propiedades biomecánicas del tejido cutáneo: deformabilidad y contracción de las fibras de colágeno, favoreciendo los deslizamientos de unas fibras respecto de las otras. El colágeno VI facilita, como los proteoglicanos, la disposición tridimensional de las fibras de colágeno. La particularidad del colágeno VI es su multiplicidad de acciones. En efecto, se une con un gran número de células a través de receptores de tipo integrinas y con múltiples moléculas matriciales (colágeno IV, fibronectina, biglicano, MAGP-1). Por último, todas las moléculas de colágeno son variantes de un precursor común que es la cadena alfa del procólágeno.

La unión dermoepidérmica es una estructura que condiciona el estado de superficie de la piel. Así, una unión dermoepidérmica que presenta estructuras de anclaje integradas se mantiene plegada, permitiendo de este modo aumentar la superficie de la zona de contacto entre la dermis y la epidermis, favorecer los intercambios de factores difusibles en especial entre estos dos tejidos, reforzar su cohesión y mejorar la apariencia de la epidermis. En los casos en que se alteran las estructuras de anclaje, en particular debido a una deficiencia de la síntesis de colágeno VII, de la tenascina y/o debido al envejecimiento, ello provoca un aplanamiento de la unión dermoepidérmica. Los intercambios se reducen, los dos tejidos son menos solidarios, la epidermis se pliega y, estando la piel menos firme y menos tensa, aparecen las arrugas y aumenta la fragilidad de la piel frente a las agresiones mecánicas.

La tenascina es un constituyente mayoritario e importante de la unión dermoepidérmica. Es una glicoproteína de la matriz extracelular, denominada también tenascina-C. Su función esencial reside en las interacciones epiteliomesénquima, en especial durante la embriogénesis. En la piel, se encuentra tenascina en el nivel subepidérmico en la dermis papilar, pero también alrededor de los vasos sanguíneos y de los anexos. Su expresión aumenta fuertemente en las situaciones de hiperproliferación como la psoriasis o los tumores, pero también en la cicatrización. La tenascina es producida en la piel por los dos tipos celulares mayoritarios, el queratinocito y el fibroblasto. Una de sus funciones consiste en la adhesión celular. En efecto, la fuerte regulación positiva de la tenascina en los queratinocitos en migración durante la cicatrización deja suponer fuertemente un papel esencial de adhesión de los queratinocitos sobre el tejido conjuntivo, asegurando una buena cohesión dermoepidérmica (K.L.

- Crossin, "Tenascin: a multifunctional extracellular matrix protein with a restricted distribution in development and disease", (Tenascina: una proteína de la matriz extracelular multifuncional con una distribución restringida en el desarrollo y en la enfermedad), J. Cell. Biochem., 1996, 61 : 592-598; M. Latjinhouwers, M. Bergers, M. Ponc, H. Dijkman, M. Andriessen, J. Schalkwijk, "Human epidermal keratinocytes are a source of tenascin-C during wound healing" (Los queratinocitos de la epidermis humana son una fuente de tenascina-C durante el proceso de curación de heridas), J. Invest. Dermatol., 1997, 108 : 776-783; P.M. Steijlen, E. Maessen, H. Kresse, I.M.J.J. Van Vlijmen, A. A. Verstraeten, H. Traupe, J. Schalkwijk, "Expression of tenascin, byglycan and decorin in disorders of keratinization" (Expresión de la tenascina, el biglicano y la decorina en trastornos de la queratinización), Br. J. Dermatol. , 1994, 130 : 564-568).
- Con el envejecimiento, el colágeno se adelgaza y se desorganiza, la renovación de las células de la piel disminuye, aparecen arrugas en la superficie de la piel y la piel es menos firme, más apagada. El envejecimiento cutáneo está condicionado por características genéticas. Además, ciertos factores medioambientales como el tabaquismo y sobre todo la exposición a la radiación solar lo aceleran. La piel tiene así un aspecto mucho más envejecido en las zonas expuestas al sol, como el dorso de las manos o la cara. De este modo, estos otros factores tienen asimismo un impacto negativo sobre el colágeno natural de la piel.
- En consecuencia, teniendo en cuenta el importante papel del colágeno en relación con la integridad de la piel y de su resistencia a las agresiones externas de tipo mecánico, la estimulación de la síntesis de estos colágenos, y en particular del procolágeno I y de los colágenos VI, VII y XII, aparece como un medio eficaz de paliar los signos del envejecimiento cutáneo.
- Para paliar los inconvenientes previamente citados, para mejorar la apariencia de la piel, para mejorar sus propiedades mecánicas y evitar las patologías asociadas a la carencia o a la deficiencia celular, de la renovación celular, o de ciertos compuestos de la dermis o de la unión dermoepidérmica, parece importante desarrollar productos que se dirijan a reforzar o mantener el papel de soporte y de elemento nutritivo que desempeña la dermis, la cohesión entre las diferentes capas de la piel y, más particularmente, la cohesión entre la dermis y la epidermis, aumentando la proliferación de los queratinocitos, estimulando la proliferación y el metabolismo de los fibroblastos y estimulando la síntesis de los colágenos, en particular el procolágeno I y los colágenos VI, VII y XII, y aumentando la síntesis de la tenascina.
- La epidermis que recubre la dermis y está en contacto directo con el medio ambiente exterior tiene como principal papel proteger el organismo de la deshidratación y de las agresiones exteriores. La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye mediante sus funciones propias al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel, en especial el papel de protección del organismo frente a las agresiones exteriores (clima, rayos ultravioleta, tabaco,...), denominado "función de barrera".
- La epidermis es un epitelio pavimentoso estratificado queratinizado constituido, en su 90 %, por queratinocitos. La diferenciación progresiva de las células de la membrana basal, que separa la dermis de la epidermis, hacia la superficie de la epidermis, comprende en particular la diferenciación de los queratinocitos que migran hacia la superficie de la piel donde ellos descaman.
- El envejecimiento de la epidermis se manifiesta principalmente mediante la reducción de su espesor. La atrofia de la epidermis es la consecuencia de la disminución de la proliferación de los queratinocitos y de la acumulación de queratinocitos senescentes. La capa córnea aparece apagada.
- Las células que constituyen la epidermis están delimitadas por un dominio lipídico. Durante la diferenciación, los fosfolípidos, cuyo papel consiste en elaborar la estructura fluida de las membranas celulares de las capas vivas de la epidermis, son reemplazados poco a poco por una mezcla compuesta en su mayor parte por ácidos grasos, colesterol y ceramidas (esfingolípidos).
- Estos lípidos se organizan en estructuras laminares específicas cuya integridad depende no solo de la calidad de las fracciones presentes sino también de su proporción respectiva. Esta estructura laminar de los lípidos del dominio lipídico de la epidermis es responsable de la fluidez y por tanto de la flexibilidad de la piel. Los lípidos son también responsables de las propiedades "de barrera" de la epidermis, en particular del stratum corneum.
- Los lípidos epidérmicos se sintetizan principalmente en la epidermis viva. Están constituidos principalmente por fosfolípidos, esfingolípidos, colesterol, ácidos grasos libres, triglicéridos, ésteres de colesterol y alcanos. Los fosfolípidos son esenciales para la constitución de las membranas celulares. Desempeñan un papel importante en la mediación de las señales extracelulares y la formación de las cadenas alifáticas libres utilizadas para la producción de energía. Constituyen un depósito de ácidos grasos libres necesarios para la constitución de los esfingolípidos. El colesterol desempeña un papel primordial en la hidratación cutánea y en la función "de barrera" de la epidermis. Los ácidos grasos libres desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la estructura laminar de los lípidos del stratum corneum, así como en la constitución de las membranas celulares donde son responsables de la fluidez de la membrana, pero también de procesos fisiológicos tales como el funcionamiento de receptores o la actividad enzimática.

Las ceramidas, otros lípidos que desempeñan un papel de primer orden en el metabolismo de la epidermis, son necesarias para el mantenimiento de la estructura multilaminar de los lípidos intercorneocitarios. También son esenciales para la función “de barrera” de la epidermis y para los intercambios de agua, en particular para paliar los problemas de hidratación relacionados con el envejecimiento.

5 A partir de la bibliografía se conoce la utilización de agentes como el ácido ascórbico (vitamina C) o ciertos derivados suyos para permitir en particular un aumento de la síntesis de las ceramidas (J. Invest. Dermatol. 109: 348-355, 1997; documentos de las patentes EP-1 145 706 y EP-1 145 710). Además, los ensayos *in vitro* han demostrado asimismo que era posible aumentar la síntesis de tenascina y de colágeno VII añadiendo vitamina C en el medio de cultivo (documento de la patente EP-1 334 714).

10 Además, es sabido que el ácido ascórbico, o uno de sus derivados o análogos, aumenta la síntesis del procolágeno 1 en los fibroblastos dérmicos (documento de la patente WO2008/003900).

Frente a la demanda creciente sin cesar de los usuarios de disponer de soluciones mejoradas para luchar contra los signos del envejecimiento biológico o actínico de la piel, existe la necesidad de desarrollar métodos de cuidado con mejor rendimiento.

15 En este marco, la solicitante ha demostrado, de manera sorprendente, que la asociación de al menos un monosacárido específico y de ácido ascórbico o de uno de sus análogos permitía obtener una acción sinérgica a la vez sobre la lipogénesis de la epidermis, y más particularmente sobre la síntesis de las ceramidas epidérmicas, y también sobre la síntesis de la tenascina, del colágeno VI, XII y/o VII y/o sobre la estimulación de la síntesis del procolágeno I y sobre la activación de la proliferación de los queratinocitos y/o de los fibroblastos. De este modo, esta asociación permite luchar eficazmente contra los signos del envejecimiento cutáneo, a nivel de la dermis, de la unión dermoepidérmica y de la epidermis. En particular, es posible combatir la atrofia epidérmica y/o dérmica relacionada con el envejecimiento y/o reforzar la cohesión entre la dermis y la epidermis.

20 La solicitante ha demostrado, en efecto, la activación de la proliferación de los queratinocitos y de los fibroblastos y la estimulación de la síntesis del procolágeno I por la ramnosa. La utilización de composiciones que la contienen permite así combatir los signos del envejecimiento cutáneo y, en particular, la atrofia epidérmica y/o dérmica ligada al envejecimiento.

El uso de los monosacáridos como la ramnosa había permanecido desconocido hasta entonces por los efectos biológicos directos expuestos previamente. El documento de la solicitud de patente WO 2007/128939 menciona sin embargo una actividad anti-envejecimiento obtenida por un efecto biomecánico de un agente tensor en asociación con compuestos sacarídicos, que permiten aumentar la expresión de los mecanorreceptores de las células de la piel. Este aumento de la expresión de los mecanorreceptores se describe como que aumenta la sensibilización de las células de la piel para responder a los efectos de los tensores.

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

Por lo tanto, la presente invención se refiere a la utilización cosmética de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un monosacárido que es la ramnosa y su mezcla y de al menos un compuesto adicional escogido entre ácido ascórbico, uno de sus análogos y su mezcla, en la cual el análogo del ácido ascórbico se escoge entre una sal del ácido ascórbico tal como ascorbato de sodio, el ascorbilfosfato de magnesio o de sodio, el éster acético del ácido ascórbico, un éster de osa (glúcido) del ácido ascórbico, una sal metálica de ácido ascórbico fosforilado y su mezcla, y en la cual la cantidad de dicho monosacárido está comprendida entre 0,4 % y 30 % en peso respecto del peso total de la composición, para disminuir y/o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus faneras, mejorando la densidad de la piel, su firmeza y/o la cohesión de sus diferentes compartimentos, en particular la cohesión de la dermis con la epidermis.

Se podrá utilizar el ácido ascórbico, que generalmente está en forma L ya que se extrae la mayoría de las veces de productos naturales, o sus análogos.

Como consecuencia de su estructura química (alfa-cetolactona) que lo hace muy sensible a ciertos parámetros medioambientales tales como la luz, el calor y los medios acuosos, podrá ser ventajoso utilizar el ácido ascórbico en forma de un éster de osa del ácido ascórbico o de una sal metálica de ácido ascórbico fosforilado.

55 Los ésteres de osa de ácido ascórbico utilizables en la invención son, en especial, los derivados glicosilado, manosilado, fructosilado, fucosilado, galactosilado, N-acetilglucosaminado, N-acetilmurámico del ácido ascórbico y sus mezclas y más especialmente el ascorbil-2 glucósido o 2-O- α -D glucopiranosil del ácido L-ascórbico o incluso el 6-O-D galactopiranosil del ácido L-ascórbico. Estos últimos compuestos, así como sus procedimientos de preparación, se describen, en particular, en los documentos de las patentes EP-A-487404, EP-A-425066 y J05213736.

Por su lado, la sal metálica del ácido ascórbico fosforilado se puede escoger entre los ascorbil-fosfatos de metal alcalino, los ascorbil-fosfatos de metal alcalinotérreo y los ascorbil-fosfatos de metal de transición.

Los análogos del ácido ascórbico son, más particularmente, sus sales, tales como, en especial, el ascorbato de sodio, el ascorbilfosfato de magnesio o de sodio, el éster acético del ácido ascórbico, o sus azúcares, tales como, en especial, el ácido ascórbico glicosilado.

Si es necesario, se puede obtener la estabilización del ácido ascórbico frente a la oxidación mediante su asociación con derivados de anhídrido maleico, tal como se describe en el documento de la solicitud de patente EP 1374852, o con polímeros de imidazol, tal como se describe en el documento de la solicitud de patente FR2832630.

Según un modo de realización preferido de la invención, el compuesto adicional presente en la composición según la invención no es el palmitato de ascorbilo.

Según un modo particular de realización de la invención, la composición según la invención no comprende la asociación de xilitol y de manitol.

La ramnosa (o 6-desoxi-manosa) constituye formalmente el producto de desoxigenación de la manosa en el carbono 6. La ramnosa según la invención está en forma D o L o de su mezcla, pudiendo ser cada forma a su vez el anómero alfa y/o beta. La forma preferida según la invención es la L-ramnosa.

La ramnosa se encuentra en la naturaleza en la forma L. La L-ramnosa es comercializada, por ejemplo, por la empresa Danisco Sweeteners® así como por la compañía Symrise. En la presente invención, el monosacárido está más específicamente en forma de monómero.

La presente invención trata también sobre la utilización, normalmente cosmética o dermatológica, de una composición según la invención tal como la definida precedentemente, administrada por vía oral o tópica o mediante inyección cutánea, en especial para el cuidado de la piel y/o del cuero cabelludo.

Una composición según la invención tal como la definida precedentemente puede en especial ser una composición cosmética para cuidado capilar, en particular para la estimulación del crecimiento del cabello, la lucha contra la caída del cabello, la ralentización de su caída o el refuerzo del lustre del cabello.

La presente invención tiene también por objeto un método de tratamiento, en particular cosmético o terapéutico, para disminuir o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus faneras (cabellos, pestañas, uñas,...), mediante la administración a un sujeto, preferiblemente un ser humano, de una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal como se ha definido precedentemente en asociación con una cantidad eficaz de al menos uno de los análogos del ácido ascórbico y/o del propio ácido ascórbico.

La composición o la asociación de la invención se destina más particularmente a ser aplicada en las zonas del cuerpo o de la cara de las personas que presentan signos de envejecimiento de la piel, como por ejemplo, arrugas.

La presente invención se refiere asimismo a la utilización, en especial cosmética o dermatológica, de la composición o de la asociación según la invención para disminuir y/o prevenir los signos de envejecimiento de la piel o de sus faneras.

Según un modo particular, la composición utilizada en el marco de la presente invención no comprende la asociación de xilitol y de manitol.

La composición o la asociación según la invención permite en particular estimular la regeneración de las células de la epidermis y de la dermis, a nivel de la piel o de las faneras, en particular los queratinocitos y los fibroblastos, en especial mediante el aumento de su proliferación. Se dispone así de un método, en especial cosmético, eficaz, en especial para luchar contra los signos del cronoenvejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

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

Según una forma de realización preferida, la utilización según la presente invención se destina a mejorar el brillo y lustre de la tez, a disminuir y/o prevenir las características de las arrugas y/o líneas de expresión, a mejorar y/o disminuir el microrelieve de la piel y/o a mejorar las propiedades mecánicas de la piel y/o aumentar la resistencia de la piel a las agresiones mecánicas, tales como frotamientos, tensiones y fricciones y/o favorecer la reparación de la piel.

Según otro aspecto de la invención, la utilización de la composición o de la asociación según la invención permite mejorar la densidad de la piel, su firmeza y/o la cohesión de sus diferentes compartimentos, en particular la cohesión de la dermis con la epidermis.

La presente invención se refiere igualmente al uso de la composición o de la asociación según la invención para tratar, de manera preventiva o curativa, las arrugas y/o líneas de expresión, la piel marchita o envejecida, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, el adelgazamiento de la dermis, la degradación de las fibras de colágeno, la piel blanda, adelgazada y/o las degradaciones internas de la piel subsecuentes a una exposición a los rayos ultravioleta.

- 5 La presente invención se refiere asimismo al uso de la composición o de la asociación según la invención para estimular la regeneración de la piel, en particular de la epidermis y/o de la dermis, gracias a una mejor renovación celular de la piel, en particular de la epidermis y/o de la dermis.

- 10 Las composiciones según la invención permiten atenuar las arrugas y/o fortalecer la piel actuando a nivel de la unión dermoepidérmica, manteniendo esta fruncida, plegada, permitiendo así aumentar la superficie de la zona de contacto entre la dermis y la epidermis, favorecer los intercambios entre estos dos tejidos, reforzar su cohesión y mejorar la apariencia de la epidermis.

La composición o la asociación según la presente invención tiene por efecto mejorar el perfil lipídico de las epidermis modificando la lipogénesis y reforzar la integridad de los lípidos de la piel y mejorar así la función de barrera de la piel y/o la flexibilidad de la piel.

- 15 Un objeto especialmente preferido de la presente invención es la utilización de la composición o la asociación según la invención para mejorar el perfil lipídico de las epidermis modificando la lipogénesis y provocar, en particular, un aumento de la síntesis de las ceramidas.

- 20 Otro objeto preferido de la presente invención es el uso de la composición o de la asociación según la invención para aumentar la proliferación de los queratinocitos y/o de los fibroblastos, o para estimular la síntesis de colágenos, en particular la síntesis de procolágeno de tipo I, de colágeno VII, de colágeno VI y/o XII.

Otro objeto especialmente preferido de la presente invención es la utilización de la composición o de la asociación según la invención para aumentar la síntesis de tenascina y/o de colágeno VII.

- 25 La cantidad de ingredientes activos a emplear, escogidos entre los monosacáridos y el ácido ascórbico y análogos tal como se ha definido precedentemente, según la invención, depende del efecto cosmético o terapéutico buscado, y, en consecuencia, puede variar en una amplia medida. La persona experta en la técnica puede determinar fácilmente las cantidades apropiadas, sobre la base de sus conocimientos generales.

- 30 Así, y según una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se ha definido previamente en una cantidad comprendida entre 0,001 % y 30 % en peso respecto del peso total de la composición y, en particular, entre 0,1 % y 10 % en peso, y más particularmente entre 0,5 % y 6 % en peso respecto del peso total de la composición. Según una forma de realización, y en particular cuando el compuesto adicional es ácido ascórbico, la composición según la invención comprende al menos un monosacárido tal como se define previamente en una cantidad comprendida entre 0,4 % y 30 % en peso respecto del peso total de la composición y en particular entre 0,4 % y 10 % en peso y más particularmente entre 0,4 % y 6 % en peso respecto del peso total de la composición.

- 35 Según una forma de realización preferida, la composición según la invención comprende vitamina C y/o al menos uno de sus análogos en una cantidad comprendida entre 0,001 % y 30 % en peso respecto del peso total de la composición y, en particular, entre 0,1 % y 10 % en peso, y más particularmente entre 0,5 % y 6 % en peso respecto del peso total de la composición.

- 40 La composición según la invención se adapta a una administración tópica sobre la piel o sus faneras, una administración oral o una inyección cutánea, en particular en forma de disolución estéril.

Preferiblemente, las administraciones tópicas según la invención se presentan en forma de crema, gel, loción, leche, aceite, ungüento, cera, espuma, pasta, sérum, pomada o champú.

De manera igualmente preferida, las administraciones orales según la invención se presentan en forma de cápsulas de cobertura dura, de comprimidos o de píldoras.

- 45 El monosacárido según la invención y el ácido ascórbico o uno de sus análogos están más particularmente presentes en la composición según la invención como agentes (o ingredientes) activos, en particular como los únicos agentes activos.

- 50 Por "agente activo" o "ingrediente activo" se entiende más específicamente según la invención un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, desempeña un papel biológico directo sobre el organismo, en particular sobre la piel o sus faneras, en particular sin mejorar el efecto biológico o mecánico de otro compuesto presente en la composición según la invención.

De manera general, el medio en el cual están comprendidos los principios activos de la composición, tal como se ha definido precedentemente, es un medio fisiológicamente aceptable, en particular un medio cosméticamente o

farmacéuticamente aceptable, y puede ser anhidro o acuoso. Puede comprender así al menos una fase acuosa y /o al menos una fase grasa.

El medio fisiológicamente aceptable en el que se pueden emplear los compuestos según la invención, así como sus constituyentes, su cantidad, la forma galénica de la composición, su modo de preparación y su modo de administración se pueden escoger por el experto en la técnica tomando como base sus conocimientos generales en función del tipo de composición buscado.

Cuando la composición es una composición destinada a una administración tópica, puede presentarse de manera ventajosa en forma de disoluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones aceite en agua (O/W) o agua en aceite (W/O) o múltiple (triple: W/O/W u O/W/O), de nanoemulsiones, en particular de nanoemulsiones O/W, en las que el tamaño de las gotitas es inferior a 100 nm, de geles acuosos, o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, pudiendo ser estas esférulas nanopartículas poliméricas tales como nanoesferas y nanocápsulas o vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas (tales como las descritas en los documentos de las solicitudes de las patentes FR2709666 y FR2725369)).

Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

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

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

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

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

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

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

Puede comprender en especial cuerpos grasos como ceras, compuestos pastosos, alcoholes grasos y ácidos grasos. La fase oleosa o grasa contiene al menos un aceite, más particularmente un aceite cosmético. Se entiende por "aceite" un cuerpo graso líquido a la temperatura ambiente (25 °C).

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

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, como el perhidroescualeno;
- los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que tienen de 4 a 10 átomos de carbono, como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoico o incluso, por ejemplo, los aceites de girasol, de maíz, de soja, de calabaza, de pepitas de uva, de avellana, de albaricoque, de macadamia, de arara, de cilantro, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico, como los comercializados por la empresa Stearineries Dubois o los comercializados con las denominaciones Miglyol 810, 812 y 818 por la sociedad Dynamit Nobel, el aceite de yoyoba, el aceite de manteca de karité, el caprililglicol;
- los ésteres y éteres de síntesis, en especial de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en las que R1 representa el resto de un ácido graso o de un alcohol graso que tiene de 8 a 29 átomos de carbono y R2 representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no ramificada, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, como por ejemplo aceite de Purcellin, estearato de octil 2-dodecilo, erucato de octil 2-dodecilo isoestearato de isoestearilo; ésteres hidroxilados como lactato de isoestearilo, hidroxiestearato de octilo, hidroxiestearato de octildodecilo, malato de diisoestearilo, citrato de triisocetilo, los heptanoatos, octanoatos y decanoatos de alcoholes grasos; los ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilen glicol, el diheptanoato de neopentilglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres de

pentaeritritol, como tetraisoestearato de pentaeritritilo, el sarcosinato de isopropil-lauroilo, vendido en especial con el nombre comercial Eldew SL 205 por la compañía Ajinomoto;

- los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados; vaselina, polidecenos, isohexadecano, isododecano, poliisobuteno hidrogenado como el aceite de Parleam, la mezcla de n-undecano (11 átomos de carbono) y de n-tridecano (13 átomos de carbono) comercializada con la referencia CETIOL UT por la empresa Cognis;
- los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento de la patente JP-A-2-295912;
- los aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no volátiles de cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastosos a temperatura ambiente, en especial los aceites de silicona volátiles, en particular ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como ciclohexadimetilsiloxano y el ciclopentadimetilsiloxano; los polidimetilsiloxanos que tienen grupos alquilo, alcoxi o fenilo, colgantes o en el extremo de la cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas tales como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimetilsiloxidifenilsiloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifeniltrisiloxanos, los 2-feniletiltrimetil-siloxisilicatos y los polimetilfenilsiloxanos; o
- sus mezclas.

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

Los otros cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son por ejemplo los ácidos grasos que tienen de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, el ácido palmítico, el ácido láurico y el ácido oleico; ceras como la lanolina, la cera de abeja, la cera de carnauba o de candelilla, ceras de parafina, de lignito o las ceras microcristalinas, la ceresina o la ozoquerita, las ceras sintéticas como las ceras de polietileno, las ceras de Fischer-Tropsch; las resinas de silicona tales como la trifluorometil-alquildimeticona (grupo alquilo con 1 a 4 átomos de carbono) y la trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona como los productos comercializados con las denominaciones "KSG" por la empresa Shin-Etsu, con las denominaciones "Trefil", "BY29" y "EPSX" por la empresa Dow Corning o con las denominaciones "Gransil" por la empresa Grant Industries.

Estos cuerpos grasos se pueden escoger de manera variada por las personas expertas en la técnica con el fin de preparar una composición que tiene las propiedades, por ejemplo de consistencia o de textura, deseadas.

Las emulsiones contienen generalmente al menos un emulsionante escogido entre emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, utilizados solos o en mezclas, y, eventualmente, un co-emulsionante. Los emulsionantes se escogen de manera adecuada según la emulsión a obtener (W/O u O/W). El emulsionante y el co-emulsionante están generalmente presentes en la composición en una proporción que va de 0,3 a 30 % en peso y, preferiblemente, de 0,5 a 20 % en peso, respecto del peso total de la composición.

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

Para las emulsiones O/W, se pueden citar, por ejemplo, como emulsionantes, los emulsionantes no iónicos tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicerol oxialquilenados (más específicamente poloxietilenados); los ésteres de ácidos grasos y de sorbitano oxialquilenados; los ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (oxietilenados y/u oxipropilenados); los ésteres de alcoholes grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); los ésteres de azúcares como el estearato de sacarosa; y sus mezclas, tales como la mezcla de estearato de glicerilo y estearato de PEG-40.

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

De forma conocida, la composición cosmética puede contener asimismo adyuvantes habituales en el ámbito cosmético, tales como gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, conservantes, antioxidantes,

disolventes, perfumes, cargas, absorbentes de olores y materiales colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas de manera clásica en el ámbito cosmético, y varían por ejemplo de aproximadamente 0,01 % a 10 % del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas lipídicas..

- 5 Como disolventes utilizados en la invención se pueden citar los alcoholes inferiores, en especial el etanol, el isopropanol, el dipropilenglicol, el butilenglicol y el propilenglicol.

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

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

- 15 Las composiciones de la invención pueden contener otros activos hidrófilos o lipófilos. Estos activos se escogen, en especial, entre agentes antioxidantes, agentes dermorelajantes o dermodescontracturantes, agentes antienvjecimiento, agentes anti-glicación, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, agentes estimulantes de la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o de la diferenciación de los queratinocitos, agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, inhibidores de la sintasa de NO y agentes que estimulan el metabolismo energético de las células. A 20 continuación, se dan listas de estos activos a título ilustrativo; no deben considerarse, en ningún caso, como limitadoras.

Agentes antienvjecimiento:

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

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

- 30 Agentes anti-glicación:

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

- 35 Como agentes anti-glicación, se pueden citar en especial los extractos vegetales de la familia de las *Ericaceae*, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*, *Vaccinium myrtillus*), por ejemplo el vendido con la denominación "Blueberry herbasol extract PG" por la empresa Cosmetochem, la ergotioneina y sus derivados, los hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3',5,5'-tetrahidroxiestilbeno (estos agentes anti-glicación se describen en las solicitudes de las patentes FR 2 802 425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 y FR 2 802 420, respectivamente), los dihidroxiestilbenos y sus derivados, los polipéptidos de arginina y lisina tales como el vendido con la denominación "Amadorine®" por la empresa Solabia, el clorhidrato de carcinina (comercializado por Exsymol 40 con la denominación "Alistin®"), un extracto de *Helianthus annuus* como el Antiglyskin® de Silab, los extractos de vino tal como el extracto de vino blanco en polvo sobre soporte de maltodextrina vendido con la denominación "vino blanco deshidratado 2F" por la empresa Givaudan, el ácido tióctico (o ácido alfa-lipoico), una mezcla de extracto de gayuba y de glicógeno marino como el Aglycal LS 8777® de los Laboratoires Sériobiologiques, un extracto de té negro como el Kombuchka® de Sederma y sus mezclas.

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

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

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

- 50 - ya sea sobre la síntesis del colágeno, como los extractos de Centella asiática, los asiaticósidos y derivados; los péptidos de síntesis como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la empresa Sederma; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la empresa Coletica con la denominación comercial Phytokine®; los péptidos de arroz tal como el Nutriptide® de Silab, el manuronato de metilsilanol como el Algisium C® comercializado por Exsymol; las hormonas vegetales como las auxinas y los lignanos; el ácido fólico; y un extracto de Medicago sativa (alfalfa) tal como el comercializado por Silab 55

con la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C® y la arginina.

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

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

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

- ya sea sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la empresa Brooks con la denominación comercial Biomin yogourth®; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa Alban Müller con la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* disponible en especial en la sociedad Silab con la denominación comercial Firmalift® o comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la Laminaine® de Secma; la esencia de mamaku de Lucas Meyer, un extracto de berros (Odraline® de Silab).

- ya sea sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa Seporga, con la denominación comercial GP4G®; el extracto de levadura disponible en especial en la empresa Alban Müller con la denominación comercial Drieline® y el palmitoilpentapéptido comercializado por la empresa Sederma con la denominación comercial Matrixil®.

Entre los activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en especial el extracto de altramuza comercializado por la empresa Silab con la denominación comercial Structurine®; el extracto de yemas de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía Gattefossé con la denominación comercial Gatuline® RC; y el extracto de zooplancton Salina comercializado por la empresa Seporga con la denominación comercial GP4G®; tripéptido de cobre de Procyte; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial Filladyn LS 9397®.

Preferiblemente, se utilizará un activo que estimula la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impide su degradación escogido entre los agentes que estimulan la síntesis de los glicosaminoglicanos, los agentes que inhiben la degradación de la elastina, los agentes que estimulan la síntesis de la fibronectina, los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas epidérmicas, y sus mezclas.

Todavía más preferiblemente, se utilizará un activo que estimula la síntesis de los glicosaminoglicanos escogido entre un extracto de alga marrón *Padina pavonica*, un extracto de *Saccharomyces Cerevisiae*, un extracto de *Laminaria ochroleuca*, la esencia de mamaku, un extracto de berros y sus mezclas.

Como activos preferidos que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden se degradación, se pueden citar:

- los péptidos de síntesis como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por la empresa Sederma; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la empresa Coletica con la denominación comercial Phytokine®; los péptidos de arroz tal como el Nutripeptide® de Silab, el manuronato de metilsilanol como el Algisium C® comercializado por Exsymol; el ácido fólico; un extracto de

Medicago sativa (alfalfa) tal como el comercializado por Silab con la denominación Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C®; la arginina; un extracto de Aphanizomenon flos-aquae (cianoficea) comercializado con la denominación Lanablue® por Atrium Biotechnologies, el extracto de malta comercializado por la empresa Coletica con la denominación comercial Collalift®; el licopeno; un extracto de lichi; un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781® de Cognis; un extracto de *Vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud de patente FR-A-2814950; el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C®; el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)amino]-3-metil-butirilamino}acético, denominado de otra forma N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenil-valil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil trifluorometil fenil valilglicina, o un éster de este con un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; un extracto de péptidos de arroz tal como el Colhibin® de Pentapharm o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como el Emblica® de Rona; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la empresa Alban Müller con la denominación comercial HSP3®; el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* disponible en especial en la sociedad Silab con la denominación comercial Fimalift® o comercializado por la empresa LSN con la denominación comercial Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la Laminaine® de Secma; la esencia de mamaku de Lucas Meyer; el extracto de altramuz comercializado por la empresa Silab con la denominación comercial Structurine®; el extracto de yemas de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía Gattefossé con la denominación comercial Gatuline® RC.

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

Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención se pueden escoger por ejemplo entre las proteínas o polipéptidos vegetales, extraídos en especial de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la empresa LSN con la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la sociedad Silab con la denominación comercial Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como el Ridulisse® de Silab; y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquininas; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C®.

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

Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos, utilizables en la composición según la invención, comprenden, en especial: el floroglucinol, el extracto de hojas de *Hydrangea macrophylla* como el Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; el extracto de *Larrea divaricata* tal como el Capislow® de Sedema, las mezclas de extractos de papaya, de hojas de olivo y de limón tal como la Xyléine® de Vincence, el extracto de hojas de *Hydrangea macrophylla* como el Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, el retinol y sus ésteres como el palmitato de retinilo, los extractos de torta de nuez comercializados por Gattefossé y los extractos de *Solanum tuberosum* tal como el Dermolactine® comercializado por Sederma.

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

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

Como activos que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos preferidos, se citarán proteínas o polipéptidos vegetales, extraídos especialmente de la soja, (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la empresa LSN con la denominación Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la sociedad Silab con la denominación comercial Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como el Ridulisse® de Silab; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la empresa Solabia con la denominación Nuteline C®; el floroglucinol, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la empresa Silab con la denominación comercial Structurine®; un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la sociedad Solabia con la denominación comercial Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por la empresa Laboratoires Sérobiologiques con la denominación comercial Filladyn LS 9397®; el retinol y sus ésteres, como el palmitato de retinilo.

Agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea

Se podrán utilizar en las composiciones de la invención agentes que intervienen sobre la maduración de la envoltura córnea que se altera con la edad e induce una disminución de la actividad de las transglutaminasas. Se pueden citar

por ejemplo la urea y sus derivados y en particular el producto denominado Hydrovance® de National Starch y los otros activos mencionados en la solicitud de patente de L'Oréal FR2877220.

Inhibidores de las NO sintasas

- El agente que tiene una acción de inhibidor de la NO sintasa se puede escoger entre los OPC (oligómeros procianidólicos); los extractos de vegetal de la especie *Vitis vinífera* en especial comercializados por la empresa Euromed con la denominación Leucocianidinas de uvas extra o también por la empresa Hansen con la denominación Leucoselect®; o por último por la empresa Hansen con la denominación extracto de hollejo de uva; los extractos vegetales de la especie *Olea europaea* preferiblemente obtenidos a partir de hojas de olivo y comercializados en especial por la empresa Vinyals en forma de extracto seco o por la empresa Biologia & Tecnología con la denominación comercial Eurol® BT; los extractos de un vegetal de la especie *Gingko biloba*, preferiblemente un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por la empresa Beaufour con el nombre comercial extracto estándar de ginkgo biloba, y sus mezclas.

Agentes que estimulan el metabolismo energético de las células

- El activo que estimula el metabolismo energético de las células puede escogerse por ejemplo entre: la biotina, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el Phosphovital® de Sederma, la mezcla de sales de sodio, de manganeso, de zinc y de magnesio del ácido pirrolidón carboxílico como el Physiogenil® de Solabia, una mezcla de gluconato de zinc, de cobre y de magnesio tal como el Sepitonic M3® de Seppic y sus mezclas; un betaglicano procedente de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el comercializado por la empresa Mibelle AG Biochemistry.

- La invención trata asimismo de un procedimiento de tratamiento cosmético de la piel destinado a disminuir o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus faneras (cabellos, pestañas, uñas,...) que comprende al menos una etapa que consiste en aplicar sobre la piel al menos una composición tal como la que se ha definido previamente.

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

- La composición según la invención se puede aplicar sobre la parte de la piel o de las faneras a tratar, en particular sobre la cara, el cuerpo, el cuello, las manos, los cabellos o el cuero cabelludo, preferiblemente de forma cotidiana o varias veces al día. Por ejemplo, la aplicación se podrá renovar todos los días durante un período variable según los efectos deseados, generalmente de 3 a 6 semanas, pero se podrá prolongar o proseguir de forma continua.

- Según una alternativa, la composición según la invención se puede administrar por vía inyectable en asociación o no con productos de relleno. En efecto, una de las soluciones seleccionadas para luchar contra las arrugas y/o la pérdida de volumen de los tejidos blandos es la utilización de productos de relleno (o "fillers"). Este relleno se puede realizar mediante la utilización de productos no reabsorbibles, tales como geles de poliacrilamida o de partículas de poli(metacrilato de metilo (PMMA)). Sin embargo, estos compuestos pueden provocar reacciones de intolerancia de tipo inflamación o hipersensibilidad.

- Se da preferencia a la utilización de componentes reabsorbibles, tales como proteínas, grasas, colágeno o ácido hialurónico. Pero estos compuestos se degradan bastante rápidamente en el organismo, lo que reduce su eficacia. Para solucionar eso es necesario por tanto proceder a una reticulación más o menos forzada de esos componentes. Actualmente, el ácido hialurónico utilizado en formas farmacéuticas o dispositivos médicos se presenta en forma de gel de hialuronato de sodio. El monosacárido según la invención o las composiciones que lo contienen se podrán aplicar asimismo mediante mesoterapia. La mesoterapia es una técnica de tratamiento por inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea de producto(s) activo(s), como por ejemplo de micronutrientes, de vitaminas y/o de ácido hialurónico. Según esta técnica, las composiciones se administran mediante inyección en forma de múltiples gotitas de pequeño tamaño a nivel de la epidermis, de la unión dermoepidérmica y/o de la dermis con el fin, en especial, de realizar una cobertura subcutánea. La técnica de mesoterapia se describe, en especial, en la obra "Tratado de mesoterapia" de Jacques le Coz, editor Masson, 2004. La mesoterapia que se realiza en la cara se denomina también "mesolift" o también con el término anglosajón "mesoglow".

- De este modo, otro objeto de la presente invención puede ser un dispositivo, en particular un dispositivo médico, que comprende una cantidad eficaz de al menos un monosacárido tal como se ha definido previamente, en asociación con una cantidad eficaz de al menos uno de los análogos del ácido ascórbico, o del propio ácido ascórbico. Este dispositivo se puede adaptar a una inyección intraepidérmica y/o intradérmica y/o subcutánea. La asociación de activos tal como el definido previamente se prepara en disolución en un medio estéril. Dicho dispositivo puede comprender al menos otro compuesto, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los mencionados previamente, eventualmente reticulado.

- Dicho dispositivo puede ser por ejemplo una jeringa con una aguja o incluso un dispositivo inyector sin aguja, tal como los utilizados en la técnica de cuidado conocida como mesoterapia. Se puede considerar también un kit que comprende un dispositivo, de forma que dicho kit comprende un dispositivo, en particular una jeringa o un dispositivo

inyector, y al menos la asociación de activos, el o los monosacáridos y ácido ascórbico o análogo(s), tal como se ha definido previamente. Dicho kit puede comprender también una aguja. Dicho dispositivo puede encontrarse preparado para su uso, es decir, prerrellenado, o se debe llenar cuando se va a utilizar. En este último caso, la composición u otro dispositivo (como un vial) comprende dicha asociación de activos, monosacárido(s) y ácido ascórbico o análogo(s), eventualmente en asociación con al menos otro compuesto activo, como al menos un producto reabsorbible o no, tal como los productos de relleno mencionados previamente, eventualmente reticulado.

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

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

El recipiente puede tener cualquier forma adecuada. En especial, puede tener forma de frasco, de tubo, de tarro, de estuche, de caja, de bolsita o sachet o de cajita. El elemento de cierre puede ser un tapón no retirable, una tapa, un opérculo, una banda que se pueda rasgar o una cápsula, en especial del tipo de las que tienen un cuerpo fijado al recipiente y una tapa articulada sobre el cuerpo. También puede tener la forma de un elemento que asegure el cierre selectivo del recipiente, en especial una bomba dosificadora o una válvula.

El recipiente se puede asociar a un aplicador. El aplicador puede tener forma de pincel, tal como se describe por ejemplo en el documento de la patente FR 2 722 380. El producto puede estar contenido directamente en el recipiente, o indirectamente. Como ejemplo, el producto puede estar dispuesto en un soporte impregnado, en especial en forma de toallita o paño y dispuesto (en unidades individuales o en grupos de varias) en una caja o en una bolsita. Por ejemplo se describe un soporte tal que incorpora el producto en el documento de la solicitud WO 01/03538.

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

De manera alternativa, el acoplamiento entre el elemento de cierre y el recipiente se hace de otra forma distinta al roscado, en especial mediante un mecanismo de tipo bayoneta, mediante enclavamiento, presión, soldadura, pegado o por atracción magnética. Por "enclavamiento" se entiende en particular cualquier sistema que implique la superación de una protuberancia o un cordón de material mediante deformación elástica de una parte, en especial del elemento de cierre y luego vuelta a la posición no forzada elásticamente de dicha parte una vez superada la protuberancia o el cordón de material.

El recipiente puede estar en parte al menos realizado en material termoplástico, como polipropileno o polietileno.

De forma alternativa, el recipiente se realiza en material no termoplástico, en especial en vidrio o en metal (o aleación metálica).

El recipiente puede ser de paredes rígidas o de paredes deformables, en especial en forma de tubo o de frasco tubo. El recipiente puede comprender medios destinados a provocar o facilitar la distribución de la composición. Como ejemplo, el recipiente puede ser de paredes deformables, de modo que se provoque la salida de la composición en respuesta a una sobrepresión en el interior del recipiente; dicha sobrepresión se provoca por aplastamiento elástico (o no elástico) de las paredes del recipiente.

El contenido de las patentes o solicitudes de patentes citadas precedentemente se incorpora como referencia en la presente solicitud.

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

- una composición A que contiene al menos un compuesto escogido entre ácido ascórbico, uno de sus análogos y sus mezclas;
- una composición B, acondicionada de forma separada de la composición A, que comprende al menos un monosacárido escogido entre manosa, ramnosa y su mezcla.

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

La administración de la composición A según la invención se puede realizar simultáneamente a, o antes o después de la administración de la composición B. Como se ha especificado precedentemente, la administración de la composición A y de la composición B se puede realizar por vía tópica, oral o mediante inyección.

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

Las composiciones A y B se pueden envasar de manera separada en el interior de dos compartimentos, formados bien por dos recipientes distintos, o bien en el interior de un dispositivo unitario. Por "dispositivo unitario" se entiende un dispositivo en el cual los dos compartimentos están unidos entre sí. Tal dispositivo se puede obtener mediante un procedimiento de moldeo en una sola pieza de los dos compartimentos, en especial con un material termoplástico. También puede resultar de cualquier forma de montaje, en especial mediante pegado, soldadura u otro sistema de enclavamiento.

Según un primer modo de realización, los dos recipientes son independientes entre sí. Tales recipientes pueden presentarse con diversas formas. En especial, se puede tratar de tubos, frascos o bidones.

Uno y/u otro de los recipientes puede estar coronado con una bomba de accionamiento manual coronada a su vez con pulsador para el accionamiento de la bomba y la distribución de la composición mediante al menos un orificio de distribución.

De manera alternativa, uno y/u otro de los recipientes está presurizado, en especial por medio de un agente propulsor, en particular un gas propelente. En ese caso, el (o los) recipiente(s) está(n) equipado(s) con una válvula coronada con un pulsador equipado con una boquilla o con cualquier otro medio de difusión para la distribución del producto.

El propelente puede estar mezclado con la composición a distribuir o puede estar separado de ella, en especial mediante un pistón capaz de deslizarse en el interior del recipiente o a través de las paredes flexibles de un compartimento en cuyo interior se dispone la composición.

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

Incluso de forma alternativa, los dos compartimentos se forman por dos compartimentos concéntricos conformados en el interior de un tubo y están coronados con una bomba sin toma de aire equipada con un pulsador con uno o dos orificios de distribución. En el interior del tubo se prevé un pistón que sube en dirección de la bomba a medida que se van tomando las composiciones del interior de los recipientes. Tales modos de distribución se utilizan en especial para la distribución de pastas dentífricas.

Leyendas de las figuras

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

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

Figura 3: diagrama que representa el número de fibroblastos medidos entre una piel reconstruida completa testigo no tratada, a la izquierda, y una piel reconstruida completa tratada con 5 mM de ramnosa, a la derecha. los fibroblastos se cuentan en diferentes estadios de tratamiento. Así, para cada tipo de piel la columna de la izquierda corresponde a la contabilización realizada a las 48 h y la columna de la derecha corresponde a la contabilización efectuada a las 120 h de tratamiento.

Figura 4: Fotografías de corte a congelación de piel reconstruida de 7 µm de espesor. El nivel de fluorescencia se materializa por las manchas blancas de la foto en blanco y negro; es proporcional a la cantidad de procolágeno de tipo I. A la izquierda figura la piel testigo y a la derecha la piel tratada con 1 mM de ramnosa.

Figura 5: Diagrama que representa la cantidad de colágenos de tipos VI y XII sintetizados por los fibroblastos de la dermis en presencia o en ausencia de ramnosa y/o de vitamina C.

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

Ejemplos

Ejemplo 1: Proliferación de los queratinocitos

Protocolo

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

La proliferación de los queratinocitos se mide por medio de tres marcadores, sobre la misma población celular: la tasa de ADN que es proporcional al número de células (sonda Cyquant), la tasa de lípidos polares constitutivos de membranas celulares (sonda rojo Nilo) y la respiración mitocondrial, que refleja el metabolismo celular general (sonda XTT).

Resultados

Los resultados se dan en las figuras 1 y 2.

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

Esta activación de la proliferación celular por los dos compuestos se manifiesta mediante un número de células mayor respecto del testigo no tratado.

Este aumento del número de células se materializa por una tasa de ADN (Cyquant), un tasa de lípidos polares (señal rojo Nilo) y una respiración mitocondrial (señal XTT) significativamente aumentadas cuando los monosacáridos se evalúan a 1 mM. A 500 μ M, las dos moléculas ya presentan eficacia.

Los dos monosacáridos manosa y ramnosa ejercen por lo tanto influencia sobre la proliferación de los queratinocitos. Activan la proliferación de los queratinocitos cultivados en medio empobrecido en factor de crecimiento, lo cual se manifiesta por un número de células mayor respecto del testigo no tratado.

En consecuencia, la ramnosa y la manosa presentan una eficacia antienvjecimiento interesante ya que estimulan y promueven la renovación epidérmica y luchan contra la atrofia epidérmica ligada al envejecimiento.

Ejemplo 2: proliferación de los fibroblastos

Protocolo

Se ha estudiado la ramnosa en un modelo de piel reconstruida completa con el fin de medir su eficacia antienvjecimiento a nivel del compartimento dérmico.

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

La piel reconstruida se trata con ramnosa a una concentración 5 mM durante 2 días y 5 días en el medio de cultivo; al final del tratamiento, las pieles reconstruidas se incluyen en Tissue Tek para crioseccionar cortes de 7 μ m de espesor. Los cortes realizados se marcan a continuación con yoduro de propidio para marcar el ADN de los núcleos de los fibroblastos con el objetivo de contabilizarlos. Se realizan aleatoriamente 3 cortes en congelación sobre cada piel reconstruida; en cada corte se analizan 2 campos microscópicos (objetivo X25) en microscopía de fluorescencia y se fotografían. Por tanto, se realiza la contabilización de los fibroblastos dérmicos para cada piel reconstruida en 6 imágenes en total que representan los 6 campos microscópicos considerados. Se compara el número de fibroblastos dérmicos entre la piel testigo y la tratada con la ramnosa a los dos tiempos de la cinética.

Resultados

Los resultados se dan en la figura 3.

Se ha constatado que la ramnosa induce la estimulación del crecimiento de los fibroblastos dérmicos de la piel reconstruida desde las 48 horas del tratamiento, estimulación confirmada a 120 h de tratamiento, con entre 30 y 35 % de células de más (ver figura 3). Debe notarse que esta estimulación se acompaña de una estimulación de la síntesis de procolágeno 1 a 5 mM, así como a 1mM, lo que puede también ser resultado del aumento del número de fibroblastos responsable de la secreción de esta proteína mayoritaria en la matriz extracelular.

Estos dos efectos completan la actividad antienvjecimiento de la ramnosa ya medida en el compartimento epidérmico, estimulando la proliferación y el metabolismo de los fibroblastos, células mayoritarias del compartimento dérmico.

Ejemplo 3: síntesis de procolágeno 1

Asimismo se ha procedido sobre otra serie de cortes en congelación a la detección clásica por inmunofluorescencia indirecta del procolágeno de tipo I a nivel de la dermis de la piel reconstruida (anticuerpos anti procoll 1 (*MAB 1912 Millipore*) + conjugado acoplado a FITC (*112-095-068 Jackson ImmunoResearch*)). Con el fin de detectarlos bien en el seno de la arquitectura cutánea cuando se realiza el examen microscópico de los cortes, se localizan los núcleos celulares de los queratinocitos y de los fibroblastos gracias a su marcado con yoduro de propidio, como se ha descrito antes. Se realizan aleatoriamente 3 cortes en congelación sobre cada piel reconstruida y en cada corte se analizan 2 campos microscópicos (objetivo X25) en microscopía de fluorescencia y se fotografían. Se comparan los niveles de fluorescencia proporcionales a la cantidad de procolágeno de tipo I entre la piel testigo y la piel tratada con ramnosa.

En la imagen 1 de la figura 4, que corresponde a un corte de la piel reconstruida testigo a 120 h de cultivo, la presencia del procolágeno de tipo I sintetizado por los fibroblastos dérmicos se materializa por la fluorescencia verde situada en la parte inferior de la imagen. En la parte superior de la imagen se adivina la parte basal de la epidermis, tejido muy celular, visualizable por los numerosos núcleos de los queratinocitos. Se visualiza asimismo en la dermis, tejido mucho menos celular, la distribución aleatoria de los fibroblastos en el seno de la matriz extracelular dérmica. En la imagen 2, figura 4, que corresponde por ejemplo a un corte de la piel reconstruida tratada con ramnosa a una concentración 1 mM durante 120 horas, se constata un neto aumento de la fluorescencia verde en comparación con la observada para la piel testigo (imagen 1), así como una distribución de la señal fluorescente que materializa bien el aspecto fibrilar del procolágeno de tipo I neosintetizado. Este aumento de la fluorescencia general indica que el tratamiento con ramnosa ha estimulado fuertemente la síntesis del procolágeno de tipo I por los fibroblastos.

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

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

Ejemplo 4: asociación ramnosa y ácido ascórbico, puesta en evidencia de la sinergia de acción de la vitamina C y de la ramnosa sobre la síntesis de las ceramidas epidérmicas.**Protocolo**Para el ácido ascórbico solo (sin ramnosa)

El ácido ascórbico se ensaya sobre un equivalente de piel vendido por la compañía EPISKIN (Lyon, Francia), después del cultivo de éste durante 7 días. El modo operatorio y las cantidades de ácido ascórbico utilizadas son idénticos a los del protocolo detallado a continuación para la asociación con la ramnosa.

Para la asociación de activos según la invención

La asociación de ácido ascórbico y ramnosa se ensaya en un equivalente de piel vendido por la compañía EPISKIN (Lyon, Francia), después del cultivo de éste durante 7 días. Los medios de cultivo y de ensayos son los incluidos en el kit vendido por el proveedor. El ácido ascórbico se ha ensayado a 100 y/o 200 µg/ml en asociación con la ramnosa a 5mM en el medio de cultivo. Las epidermis reconstruidas se tratan durante 24 horas. El testigo está constituido por un equivalente de epidermis idéntico que no sufre ningún tratamiento. La epidermis reconstruida se incuba durante una noche con acetato 14C (2 µCi/ml), para seguir la síntesis de los lípidos. Al final de la incubación se separa el equivalente de epidermis de su soporte colagénico.

La preparación de los lípidos del equivalente de epidermis y su análisis por HPTLC o cromatografía sobre capa fina de alto rendimiento se realizan según la técnica y con los tampones descritos por M. Poncet (1991, Adv. Lipid Res 24: 83-117).

Al final de la migración, el análisis densitométrico de la autoradiografía se realiza con ayuda de un densitómetro de marca Fuji, modelo 1800. Se comparan las cantidades de lípidos epidérmicos totales entre las epidermis testigos y las tratadas por la asociación. De manera complementaria, se puede también analizar más particularmente la modulación de las clases de lípidos específicos como los fosfolípidos, los ácidos grasos libres, las ceramidas y cerebrosidos y el colesterol.

Resultados

Se nota una producción de lípidos epidérmicos superior en cantidad, cuando las epidermis reconstruidas se tratan con la asociación de ácido ascórbico y de ramnosa en comparación con el ácido ascórbico solo.

Ejemplo 5: asociación ramnosa y ácido ascórbico, puesta en evidencia de la sinergia de acción de la vitamina C y de la ramnosa sobre la síntesis de los colágenos de los tipos VI y XII por los fibroblastos.

Este ejemplo demuestra el efecto sinérgico de la asociación de la vitamina C con la L-ramnosa sobre la expresión de la cadena alfa 1 de los colágenos VI y XII de la matriz extracelular.

Protocolo

5 Los fibroblastos dérmicos (paso 9) humanos provienen de plastias mamarias o abdominales. El medio de cultivo empleado es el DMEM suplementado con:

- suero de ternero fetal (STF), 10 %,
- L-glutamina, 2mM (Invitrogen 25030024),
- penicilina (50 UI/ml), estreptomicina (50 µg/ml) (Invitrogen 15070063)
- piruvato de sodio (Invitrogen 11360039) y
- 10 - aminoácidos no esenciales (Invitrogen 11140035)

15 Los fibroblastos se siembran (día 0) en medio DMEM suplementado tal como se ha descrito previamente, se incuban a 37 °C bajo 5 % de CO₂ en una atmósfera saturada en agua. Tras la adhesión de las células (día 1), se elimina el medio de cultivo y se reemplaza luego por el medio que contiene la vitamina C, la L-ramnosa o su asociación. Las diferentes condiciones de estimulación (vitamina C 25 µM, 50 µM, ramnosa 1mM y las diferentes asociaciones) se han realizado por triplicado (caja de 12 pocillos).

Los estudios de expresión de los diferentes colágenos se han realizado en el día 3 y en el día 5.

Extracción y purificación de los ARN:

20 Para cada una de las condiciones y en cada tiempo (día 3 y día 5), se eliminan los sobrenadantes y se lisan los tapices. Los ARN totales se extraen a continuación y se purifican. El conjunto de estas operaciones se realiza mediante el empleo del kit Qiagen nº 79254.

Cuantificación y cualificación de los ARN:

A continuación, se cuantifican los ARN en fluorescencia, según el protocolo Ribogreen (Quan-it, kit de ensayo Ribogreen RNA, Invitrogen R11490), lectura con Tecan Safire. La calidad de los ARN se aprecia mediante seguimiento del perfil electroforético.

25 Las concentraciones finales de vitamina C, de ramnosa y de sus asociaciones ensayadas son las siguientes: 50 µM de vitamina C, 1mM de L-ramnosa y asociación: 50 µM de vitamina C + 1mM de L-ramnosa.

Resultados

	Colágeno VI	Colágeno XII
	Col6A1	Cola12A1
Testigo	100	100
Ramnosa 1 mM	109	115
Vitamina C 50 µM	154	124
Ramnosa 1 mM + Vitamina C 50 µM	174	152

30 La tabla anterior presenta la intensidad de la biosíntesis de los colágenos VI y XII en los fibroblastos en presencia de ramnosa, de vitamina C o de su asociación, respecto de la del testigo, que es 100.

Los resultados se representan también en la figura 5. Demuestran una sinergia de acción de la ramnosa y de la vitamina C en la regulación de la transcripción de genes que codifican para los colágenos de los tipos VI y XII por los fibroblastos de la dermis.

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

<i>Cremas de regeneración epidérmica y dérmica: emulsión aceite en agua</i>	
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00 %
Ciclohexasiloxano	5,0 %
Aceite de almendras de albaricoques	7 %
Isononanoato de isononilo	7 %
Alcohol estearílico	0,30 %
Estearato de glicerilo / PEG-100 estearato	0,70 %
Tartrato de dimiristilo / Alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50 %
Goma xantana	0,20 %
Ramnosa	5 %
Ácido ascórbico	3 %
Conservantes	0,50 %
Agua	csp 100

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

<i>Cremas de regeneración epidérmica: emulsión aceite en agua</i>	
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00 %
Ciclohexasiloxano	5,0 %
Glicerina	1,70 %
Alcohol estearílico	0,30 %
Aceite de almendras de albaricoques	7 %
Isononanoato de isononilo	7 %
Tartrato de dimiristilo / Alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50 %
Goma xantana	0,20 %
Ácido ascórbico	5 %
SMA 1000 HNa	1 %
Manosa	5 %
Conservantes	0,50 %
Agua	csp 100

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

<i>Cremas de regeneración epidérmica: emulsión aceite en agua</i>	
Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00 %
Ciclohexasiloxano	5,0 %
Glicerina	1,70 %
Alcohol estearílico	0,30 %
Aceite de almendras de albaricoques	7 %
Isononanoato de isononilo	7 %
Tartrato de dimiristilo / Alcohol cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50 %
Goma xantana	0,20 %
Manosa	2,5 %
Ramnosa	2,5 %
Ascorbil-fosfato de Mg	1 %
Conservantes	0,50 %
Agua	csp 100

Ejemplo 9: ejemplo de realización de una composición cosmética según la invención

5 Crema de día anti-envejecimiento para el rostro

Fase A1:

- Diestearato de sacarosa comercializado por la empresa Stearinerie Dubois 1,75 %
- Estearato de sorbitano oxietilenado con 4 moles de óxido de etileno comercializado por la empresa ICI con la denominación "TWEEN 61" 1,15 %

- 10 - Ácido esteárico 0,75 %
- Heptanoato de estearilo 4,00 %
- Vaselina codex 1,50 %
- Aceite de aguacate 3,20 %
- Aceite de jojoba 3,00 %
- 15 - Aceite de silicona volátil 2,70 %
- Acetato de vitamina E 1,00 %
- Glicéridos de vitamina F 3,00 %

Fase A2:

- Goma de silicona COMERCIALIZADA POR Dow Corning con la denominación "Q2-1403 Fluid" 3,00 %
- 20 - Propilparabeno 0,2 %
- Perfume 0,3 %

ES 2 655 736 T3

Fase B:

	- Glicerina		3,00 %
	- Hidroxiprolina		1,00 %
	- D-pantenol		1,00 %
5	- Trietanolamina		0,35 %
	- Ramnosa		3,00 %
	- Vitamina C glicosilada		1,00 %
	- Metilparabeno		0,3 %
	- Agua desmineralizada	csp	100 %
10	Fase C:		
	- Poliacrildimetiltauramida de amonio (Hostacerin AMPS de Clariant)		1 %

REIVINDICACIONES

1. Utilización cosmética de una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un monosacárido que es la ramnosa y de al menos un compuesto adicional escogido entre el ácido ascórbico, uno de sus análogos y su mezcla, en la cual el análogo del ácido ascórbico se escoge entre el ascorbato de sodio, el ascorbilfosfato de magnesio o de sodio, el éster acético del ácido ascórbico, un éster de osa del ácido ascórbico, una sal metálica de ácido ascórbico fosforilado y su mezcla, y en la cual la cantidad de dicho monosacárido está comprendida entre 0,4 % y 30 % en peso respecto del peso total de la composición, para disminuir y/o prevenir los signos del envejecimiento de la piel o de sus faneras, siendo dichas disminución y/o prevención de los signos de envejecimiento de la piel o de sus faneras la mejora de la densidad de la piel, su firmeza y/o la cohesión de sus diferentes departamentos, en particular la cohesión de la dermis con la epidermis.
2. Utilización según la reivindicación 1, para mejorar el perfil lipídico de las epidermis, modificando la lipogénesis, y provocar en particular un aumento de la síntesis de las ceramidas, o para aumentar la síntesis de tenascina, de colágeno VII, de colágeno VI y/o XII.
3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la cual el compuesto adicional es ácido ascórbico.

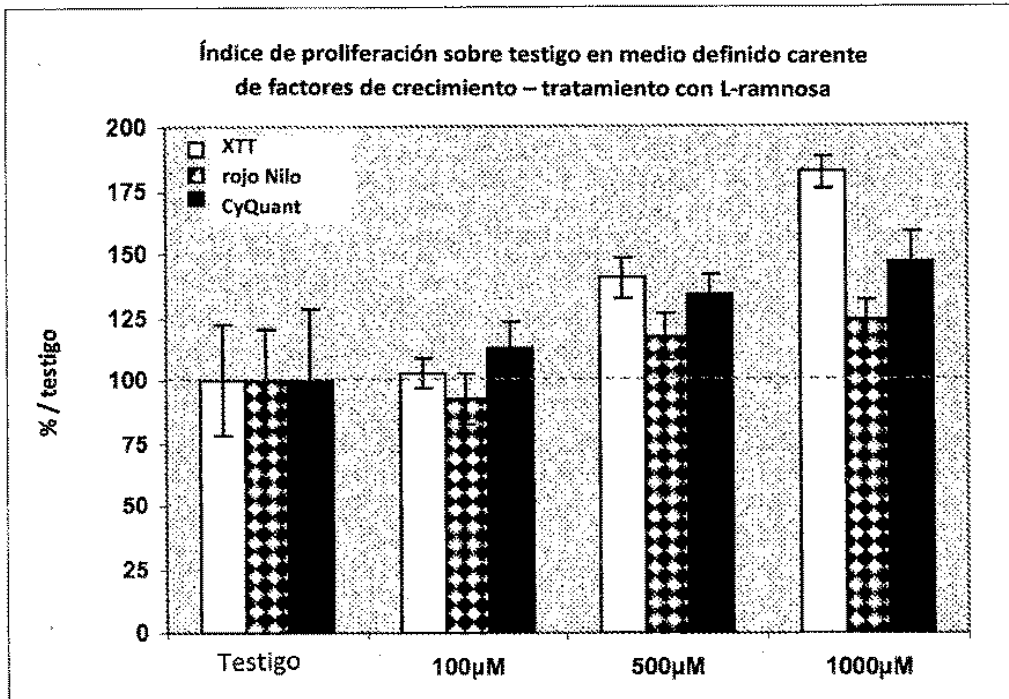


FIGURA 1

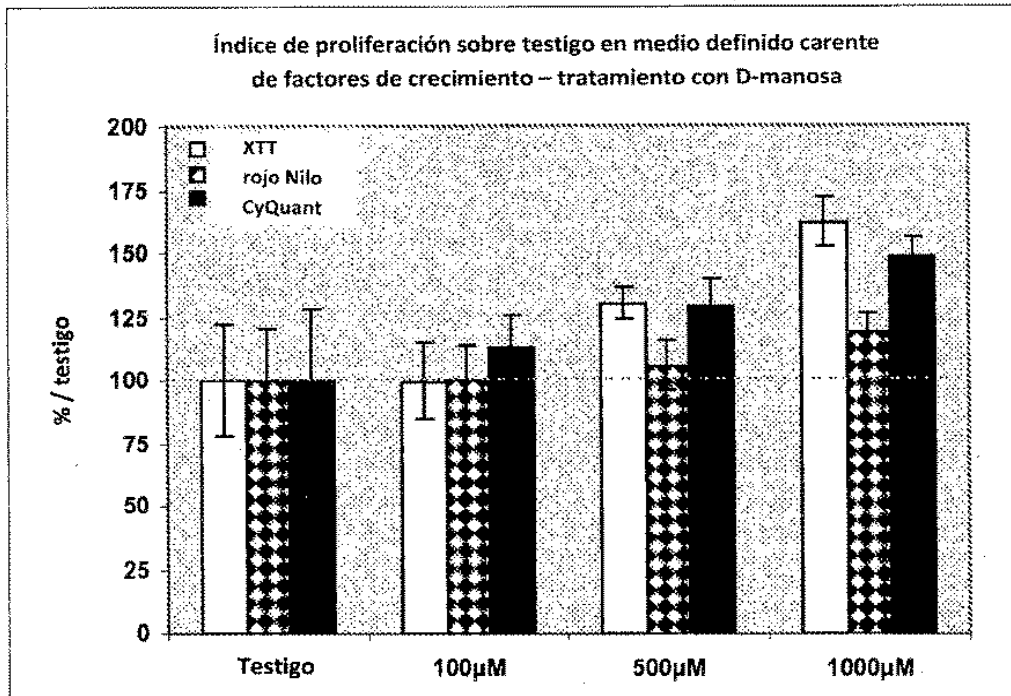


FIGURA 2

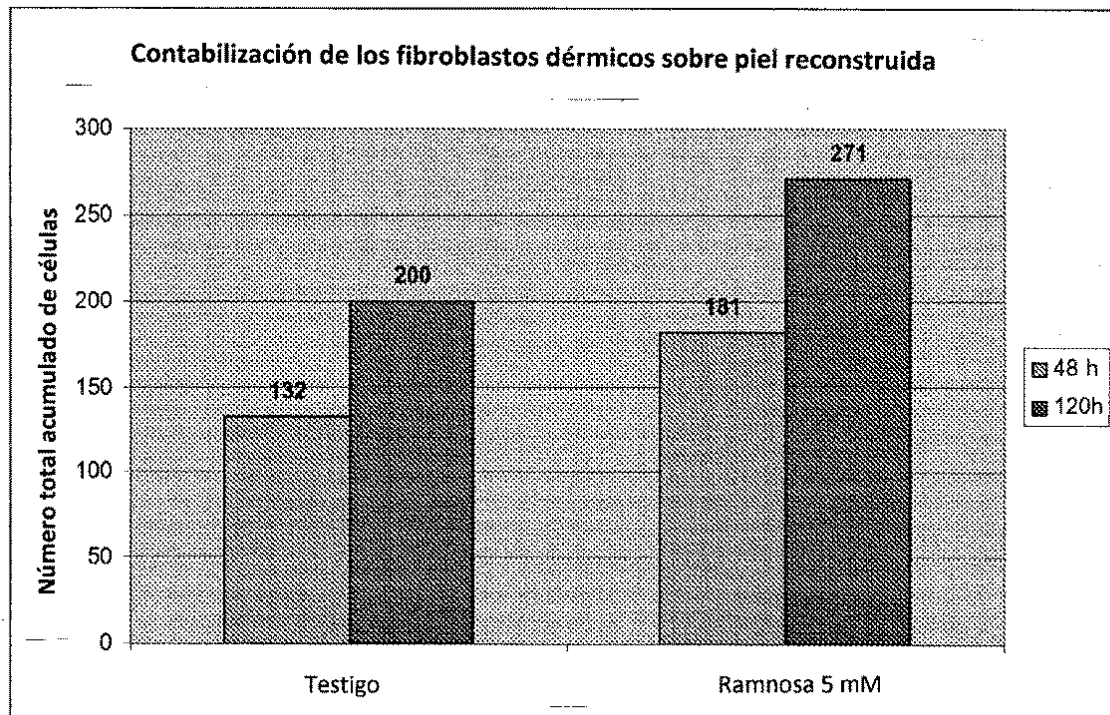


FIGURA 3

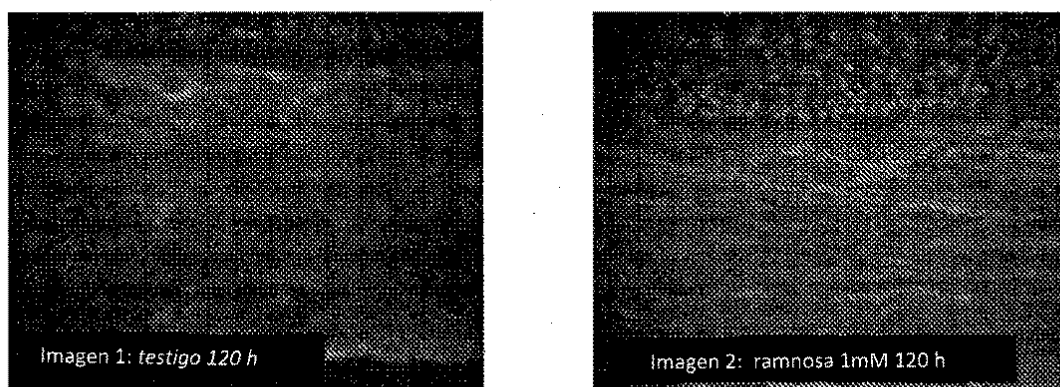


FIGURA 4

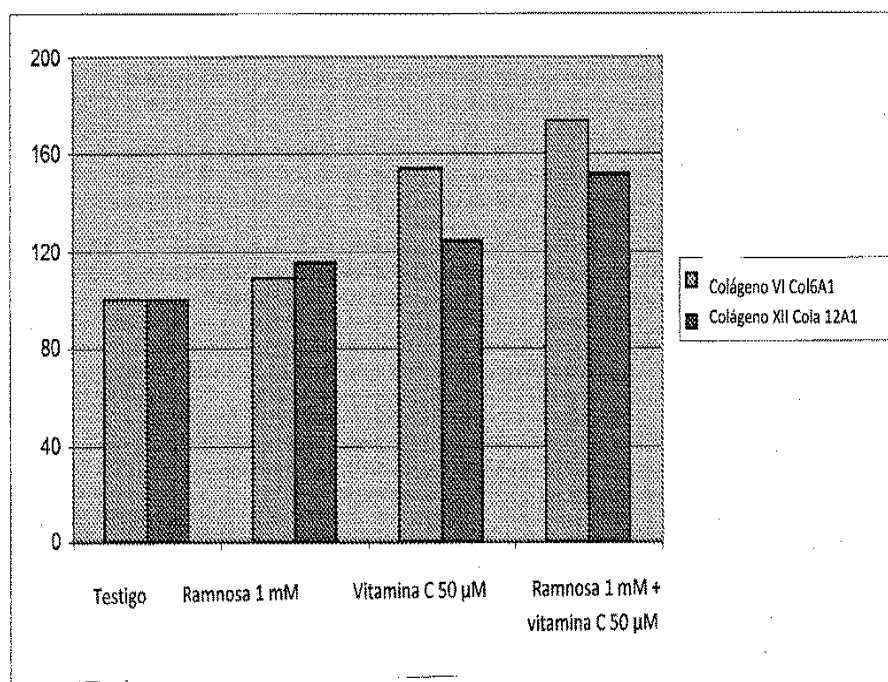


FIGURA 5