

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 383**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19	(2006.01) A61K 36/886	(2006.01)
A61K 8/99	(2007.01) A61K 8/02	(2006.01)
A61L 26/00	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	
A61Q 19/02	(2006.01)	
A61Q 19/06	(2006.01)	
A61Q 19/08	(2006.01)	
A61K 36/02	(2006.01)	
A61K 9/00	(2006.01)	
A61K 9/50	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2013 PCT/EP2013/060338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174774**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2013 E 13723178 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2852371**

54 Título: **Composiciones cosméticas que comprenden magnetosomas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

21.05.2012 EP 12003971
30.07.2012 US 201261667230 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.04.2018

73 Titular/es:

NATURA BISSE INTERNATIONAL, S.A. (100.0%)
Artesans 12 - Parque Tecnológico del Valles
08290 Cerdanyola, ES

72 Inventor/es:

FISAS VERGÉS, PATRICIA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 662 383 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 cosméticas que comprenden magnetosomas y usos de las mismas

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones, preferentemente composiciones cosméticas o dermatológicas, que comprenden una combinación de agentes activos para combatir los signos cutáneos del envejecimiento y, en particular, combatir la piel arrugada y/o la flacidez de la piel.

10 Antecedentes de la invención

La preocupación por conservar el mayor tiempo posible una piel de aspecto joven es una preocupación de la mayoría de las mujeres y también afecta cada vez más a los hombres. Con el fin de satisfacer esta expectativa, se han desarrollado, por tanto, composiciones cosméticas destinadas a prevenir y/o tratar los signos del envejecimiento cutáneo.

El envejecimiento cutáneo se define por todas las alteraciones del revestimiento cutáneo resultado de la acumulación durante los años de las modificaciones graduales de sus diversos constituyentes.

Da como resultado, entre otras cosas, un aplanamiento de la epidermis y de la unión dermoepidérmica y en la dermis, a través de, por un lado, una reducción general de la matriz extracelular (MEC) asociada a una disminución gradual en la producción de fibras de colágeno y elastina por los fibroblastos y, por otro lado, por un aumento de la destrucción de estas macromoléculas por enzimas específicas.

Por tanto, estos fenómenos biológicos dan como resultado la inducción, en la piel, de modificaciones físicas considerables: pérdida de firmeza, flacidez. La piel pierde su elasticidad y las características se relajan. El relajamiento de los tejidos subcutáneos (grasas y músculos) conduce a un exceso de piel y a ptosis. Este relajamiento se caracteriza por la caída de los pómulos y de las mejillas, arrastrando el párpado inferior. Asociadas a la tensión mecánica de la superficie, se forman arrugas, después se acentúan y se hacen más profundas. Además, durante el día, dependiendo del movimiento del agua debido a la gravedad, algunas arrugas aumentan y se vuelven más marcadas.

Entre las arrugas que coexisten en la cara, es posible, por tanto, hacer una distinción entre las arrugas embrionarias que derivan de puntos de partida pequeños invisibles a simple vista, que se unen entre sí con el tiempo para formar una arruga; las arrugas marcadas más profundas, resultado del ahuecamiento de ciertos surcos con el tiempo; y las arrugas reversibles, que se originan a partir de la disminución durante el día en el espesor de la piel y en el aumento de su elasticidad.

Ya se ha identificado un cierto número de compuestos como agentes activos antiarrugas y se usan en composiciones cosméticas con el fin de combatir los signos cutáneos del envejecimiento y, en particular, disminuir y/o suavizar las arrugas de la piel.

Por ejemplo, el retinol tiene una cierta eficacia como agente activo antiarrugas, en particular, en virtud de sus propiedades de antidiferenciación. Sin embargo, el retinol es un agente activo que solo actúa a largo plazo. Además, con el fin de garantizar la tolerancia en los cosméticos, la cantidad de retinol introducida en las composiciones cosméticas está restringida, lo que limita su eficacia.

La invención tiene por objeto, precisamente, compensar esta insuficiencia y hace posible, en particular, acelerar la manifestación de un efecto visible en la reducción y/o suavizamiento de las arrugas de la piel.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética o de cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico y en la que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hidratantes y polímeros no iónicos o anfóteros.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de una composición que comprende nanopartículas magnéticas que forman parte de un magnetosoma, en el que las nanopartículas no se han colocado en un campo magnético antes de la administración y/o en el que las nanopartículas no se someten a un campo magnético después de la aplicación, en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso

en el tratamiento de una enfermedad que se asocia a una proliferación aumentada o acumulación de queratinocitos de diferenciación, de una enfermedad que requiere la proliferación aumentada de progenitores de queratinocitos o para la cicatrización de heridas, en la que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma y en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética o de cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable en la que los magnetosomas contienen una cantidad eficaz de al menos un agente cosméticamente activo que se une a los magnetosomas o se incorpora en los magnetosomas, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de la composición cosmética o de cuidado de la piel de acuerdo con la invención y la aplicación de un campo magnético en condiciones adecuadas para la liberación del agente cosméticamente activo desde los magnetosomas.

Descripción detallada de la invención

Definición de términos

La expresión "queratosis actínica" como se usa en el presente documento, incluye la queratosis solar o senil y se refiere a lesiones tumorales benignas muy comunes desencadenadas por factores diferentes intrínsecos y extrínsecos (es decir, la edad o la exposición al sol). Son provocadas en muchos casos por una proliferación excesiva de los queratinocitos suprabasales lo que da como resultado una lesión hiperqueratinizada con aspecto de cicatriz.

Como se usa en el presente documento, el término "alantoína" se refiere al compuesto químico (2,5-Dioxo-4-imidazolidinil) urea. La alantoína es el producto de la oxidación del ácido úrico por catabolismo de purinas en la mayoría de mamíferos, excluyendo seres humanos y simios superiores.

La expresión "agente para el tratamiento de la transpiración" significa cualquier sustancia que, por sí misma, tenga el efecto de reducir la sensación sobre la piel de la humedad asociada al sudor humano o de enmascarar el sudor humano. Con frecuencia se seleccionan activos antitranspirantes para su uso en el presente documento entre sales activas astringentes, incluyendo, en particular, aluminio astringente, circonio y sales mixtas de aluminio/circonio, incluyendo sales inorgánicas, sales con aniones orgánicos y complejos. Las sales astringentes preferidas incluyen sales de halohidrato y, especialmente, clorhidratos, de aluminio, circonio y aluminio/circonio. Son activos antitranspirantes particularmente deseables los clorhidratos de aluminio/circonio complejados con glicina en composiciones de barra del presente documento.

La expresión "agente activo antiacné" significa especialmente cualquier agente activo que tenga efectos sobre la flora específica de la piel grasienta, por ejemplo, *Propionibacterium acnes* (P. acnes). Estos efectos pueden ser bactericidas. Pueden ser agentes antiacné adecuados agentes de secado, agentes queratolíticos, agentes epidermolíticos, agentes antimicrobianos y retinoides. Los ejemplos de agentes antiacné incluyen azufre, resorcinol, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido retinoico, derivados del ácido retinoico y agentes antimicrobianos, por ejemplo, peróxido de benzol, eritromicina, triclosán, ácido azelaico, clindamicina, clorhexidina, neomicina, miconazol, clotrimazol y tetraciclina.

El término "aminoácido", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que contiene un grupo amina, un grupo ácido carboxílico y una cadena lateral que es específica para cada aminoácido. El término incluye aminoácidos de origen natural, así como sintéticos, así como análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de una manera similar a los aminoácidos de origen natural.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente antiinflamatorio" se refiere a la propiedad de una sustancia o composición de reducción de respuestas inflamatorias agudas y/o crónicas, y/o de prevención o tratamiento de una enfermedad relacionada con la inflamación. "Actividad antiinflamatoria" en el presente documento significa la actividad como se determina por cualquier ensayo o prueba in vitro o in vivo generalmente aceptado, por ejemplo, un ensayo o prueba para la inhibición de la producción de prostaglandinas o de la actividad de la ciclooxigenasa. Los agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes antiinflamatorios "naturales". Los agentes antiinflamatorios esteroideos incluyen, sin limitación, corticoesteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, alfa-metil dexametasona, dexametasona-fosfato, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluadrenolona, acetónido de flucortolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetónido de fluosinolona, fluocinonida, butilésteres de flucortina, flucortolona, fluprednidenol (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetónido de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetónido de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus

ésteres, cloroprednisona, acetato de clorprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, diflurprednato, flucoronida, flunisolida, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamcinolona y mezclas de los mismos agentes. Los antiinflamatorios no esteroideos específicos

- 1) los oxicames, tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14.304;
- 2) los salicilatos, tales como aspirina, disalcid, benorilato, trilisato, safaprina, solprin, diflunisal y fendosal;
- 3) los derivados del ácido acético, tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco y ketorolaco;
- 4) los fenamatos, tales como los ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico;
- 5) los derivados del ácido propiónico, tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofénico; y
- 6) los pirazoles, tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona.

También pueden emplearse mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres dermatológicamente aceptables de estos agentes.

Por último, los agentes antiinflamatorios denominados "naturales" son útiles en métodos de la presente invención. Dichos agentes pueden obtenerse adecuadamente como un extracto mediante aislamiento físico y/o químico adecuado a partir de fuentes naturales (por ejemplo, plantas, hongos, subproductos de microorganismos) o pueden prepararse sintéticamente. Por ejemplo, puede utilizarse cera de candelilla, bisabolol (por ejemplo, bisabolol alfa), aloe vera, esteroides vegetales (por ejemplo, fitosterol), Manjistha (extraído de plantas del género *Rubia*, en particular *Rubia Cordifolia*) y Guggal (extraído de plantas del género *Commiphora*, en particular *Commiphora Mukul*), extracto de cola, manzanilla, extracto de trébol rojo y extracto de látigo de mar.

Los agentes antiinflamatorios adicionales útiles en la presente invención incluyen compuestos de la familia del regaliz (el género/especie vegetal *Glycyrrhiza glabra*), incluyendo ácido glicirrético, ácido glicirrónico y derivados de los mismos (por ejemplo, sales y ésteres). Las sales adecuadas de los compuestos anteriores incluyen sales de metales y de amonio. Los ésteres adecuados incluyen ésteres saturados o insaturados C2-C24 de los ácidos, preferentemente C10-C24, más preferentemente C16-C24.

Como se usa en el presente documento, el término "antioxidante" significa cualquier sustancia cosméticamente aceptable que retrasa, retarda o evita la descomposición o deterioro de los componentes de la composición cosmética debido a la oxidación, así como una sustancia que evita la oxidación de los componentes celulares de la piel. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes hidrosolubles tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides tales como resveratrol y derivados, lactoferrina, quelantes de hierro y cobre y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbil-2-glucósido, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, vitamina E (es decir, tocoferoles tales como tocoferol alfa), derivados de la vitamina E (por ejemplo, acetato de tocoferilo), retinoides tales como ácido retinoico, retinol, trans-retinol, cis-retinol, mezclas de trans-retinol y cis-retinol, 3-deshidrorretinol y derivados de vitamina A (por ejemplo, acetato de retinilo, retinal y palmitato de retinilo, también conocido como palmitato de tetinilo), hidroxitolueno butilado, tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, matricaria, matricaria sin partenolida, extractos de avena, extracto de mora, extracto de cotinus, extracto de soja, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, Hesperedina, extracto de Uva, extracto de Portulaca, Licochalcona, chalcona, 2,2'-dihidroxi chalcona, extracto de Primula, propóleo y similares. También se incluyen agentes capaces de inducir un aumento de los niveles o la actividad del glutatión o enzimas antioxidantes intracelulares (catalasa, superóxido simutasa, etc.).

Como se entiende en el presente documento, el término "betaína" se usa en su significado de glicina betaína o N,N,N-trimetilglicina, un zwitterion encontrado entre otros en la remolacha azucarera (*Beta vulgaris*).

Como se usa en el presente documento, "colágeno" se refiere a una proteína de tejido conectivo en animales caracterizada porque está formada por una disposición regular de los aminoácidos en cada una de las tres cadenas de estas subunidades de colágeno. La secuencia con frecuencia puede seguir el patrón Gly-Pro-Y o Gly-X-Hyp, donde X e Y pueden ser cualquiera de los diversos otros restos de aminoácidos e Hyp es hidroxiprolina. Colágeno puede referirse a uno cualquiera de los tipos de colágeno conocidos, incluyendo tipos de colágeno conocidos, tales como los tipos de colágeno I a XIX, así como de cualesquiera otros colágenos, ya sean naturales, sintéticos, semisintéticos o recombinantes. El término "colágeno" también puede abarcar procolágenos. El término "colágeno"

abarca específicamente variantes y fragmentos del mismo y equivalentes funcionales y derivados de los mismos, que conservan preferentemente al menos una característica estructural o funcional del colágeno.

El término "conjugado", como se usa en el presente documento con respecto a la relación de un primer resto con respecto a un segundo resto, por ejemplo, la conjugación de un agente cosméticamente activo con respecto a una nanopartícula magnética se refiere a la formación de un enlace covalente entre un primer resto y un segundo resto. En el mismo contexto, "conjugado" se refiere al enlace covalente. La conjugación puede ser una conjugación directa, por ejemplo, a través de un enlace directo del primer resto con el segundo resto o puede ser a través de un enlazador (por ejemplo, a través de una cadena unida covalentemente de uno o más átomos dispuesto entre el primer y el segundo resto). Por ejemplo, cuando una unión es a través de un enlazador, un primer resto (por ejemplo, un agente cosméticamente activo) se une de forma covalente a un enlazador, que a su vez se une covalentemente a un segundo resto (por ejemplo, la nanopartícula magnética).

La expresión "agente cosméticamente activo", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado de una fuente natural o de un extracto natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel o el cabello, incluyendo, pero no limitado a, agentes antiacné, agentes de control de los brillos, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, agentes tensioactivos, hidratantes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, agentes anticallusos y agentes para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.

La expresión "composición cosmética" como se usa en el presente documento se refiere en particular a composiciones cosméticas que pueden aplicarse por vía tópica a tejido queratinoso de mamífero tal como, por ejemplo, la piel humana o el cuero cabelludo. La expresión "composición cosmética" como se usa en la presente solicitud se refiere a composiciones cosméticas como se definen con el encabezamiento "*Kosmetika*" en *Römp Lexikon Chemie*, 10ª edición 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York, así como a composiciones cosméticas como se desvelan en A. Domsch, "*Cosmetic Compositions*", Verlag für Chemische Industrie (ed. H. Ziolkowsky), 4ª edición, 1992.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cosméticamente aceptable" que modifica una sustancia significa que la sustancia es de pureza suficientemente alta y adecuada para su uso en contacto con la piel humana sin toxicidad, incompatibilidad e inestabilidad indebidas. Una sustancia "cosméticamente aceptable", preferentemente, provoca poca o ninguna respuesta alérgica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "queratinocitos de diferenciación" se refiere a aquellos queratinocitos que se encuentran en el estrato granuloso y el estrato espinoso de la piel.

El término "desodorante" se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de enmascarar, absorber, mejorar y/o reducir el olor desagradable resultado de la descomposición del sudor humano por bacterias.

Los términos "colorante" y "pigmento" se usan en el presente documento indistintamente para referirse a un agente activo capaz de colorear fibras, pelo y otros materiales que se usan ya sea para proporcionar un color determinado a la fórmula o para contrarrestar el color de ciertas pigmentaciones/manchas de la piel consiguiendo un efecto visual. Los colorantes adecuados incluyen colorantes naturales, que se entiende que significan cualquier colorante o precursor de colorante que se produce naturalmente y que se produce ya sea por extracción (y opcionalmente purificación) a partir de una matriz vegetal o colorantes artificiales que se obtienen por síntesis química. Pueden elegirse colorantes naturales adecuados, adecuados en particular para la implementación de la invención, por ejemplo, entre ácido carmínico, ácido quermésico, isatina, clorofilinas, hemateína, hematoxilina, brazilina, beta-caroteno, brazileína, betanina, flavonoides o antocianinas.

La expresión "cantidad eficaz" de agente farmacológicamente activo o agente cosmético se refiere a una cantidad sustancialmente no tóxica pero suficiente de un compuesto para proporcionar el efecto y el rendimiento deseados con una relación beneficio/riesgo razonable atendiendo a cualquier tratamiento médico o cosmético.

El término "embeber", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación de una interacción no covalente entre un primer resto y un segundo resto, por ejemplo, un agente cosméticamente activo y una nanopartícula magnética. Un resto embebido, por ejemplo, una partícula embebida de agente cosméticamente activo se asocia a la partícula a través de una o más interacciones no covalentes, tales como interacciones de van der Waals, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo, interacciones iónicas y de apilamiento π . Un resto embebido no tiene enlace covalente con la partícula en la que está embebido. Un resto embebido puede estar completamente o parcialmente rodeado por partícula en la que está embebido.

Como se usa en el presente documento, un "emoliente" es un compuesto que ayuda a mantener el aspecto suave, liso y flexible de la piel (por ejemplo, permaneciendo la superficie de la piel o en el estrato córneo para actuar como un lubricante). Los ejemplos de emolientes adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 35, páginas 399-415 (*Skin Feel Agents*, de G Zocchi) en *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (editado por A. Barel,

M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, NY), e incluyen, pero no se limitan a, vaselina, estearato de hexildecilo y aceites de plantas, nueces y vegetales tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de salvado de arroz, aceite de semilla de uva, aceite de palma, aceite de primula, aceite de cacahuete hidrogenado y aceite de aguacate.

Como se usa en el presente documento un "potenciador de la energía" es un compuesto que estimula el metabolismo celular. Los potenciadores de la energía incluyen, por ejemplo, vitaminas del grupo de las vitaminas B, creatina, colina y algunos aminoácidos de cadena ramificada. Las vitaminas de las vitaminas del grupo B incluyen, por ejemplo, vitamina B1 (tiamina, aneurina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina PP (niacinamida), vitamina B6 (piridoxina), ácido pantoténico y L-carnitina.

La expresión "ictiosis epidermolítica", como se usa en el presente documento, se refiere a una forma de ictiosis que es provocada por la presencia de Queratina 1 y Queratina 10 anormales en las capas más externas de la piel, lo que da como resultado la agregación anormal de filamentos de queratina e hiperqueratinización.

Debe entenderse que el término "relleno" significa una partícula inorgánica o sintética incolora o de color blanco, que es insoluble en un posible componente líquido en la composición de acuerdo con la presente invención, sea cual sea la temperatura a la que se fabrique la composición. La relleno puede ser inorgánica u orgánica y puede ser de forma esférica u oblonga, sea cual sea la forma cristalográfica (por ejemplo, laminar, cúbica, hexagonal, ortorrómbica y similares). Pueden mencionarse sin limitación talco, mica, sílice, caolín, sericita, talco calcinado, mica calcinada, sericita calcinada, mica sintética, oxiclورو de bismuto, sulfato de bario, nitruro de boro, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidrógeno carbonato de magnesio e hidroxiapatita, en particular hidroxiapatita de calcio, polvos de poliamida (Nylon(R)), de poli-alanina y de polietileno, polvos de poliuretano, polvos de polímeros de tetrafluoroetileno (Teflon(R)), lauril lisina, almidón, microesferas huecas poliméricas, tales como las de poli(cloruro de vinilideno)/acrilonitrilo, por ejemplo Expancel(R) (Nobel Industrie), de copolímeros de ácido acrílico, tales como Polimetilmetacrilato, microperlas de resina de silicona (Tospearls(R) de Toshiba, por ejemplo), colágeno, ácido hialurónico, ácido poliláctico, partículas de elastómeros de poliorganosiloxano, carbonato de calcio precipitado, carbonato de magnesio, carbonato básico de magnesio, microesferas de sílice huecas, microcápsulas de vidrio o cerámica o jabones metálicos derivados de ácidos orgánicos carboxílicos que tienen de 8 a 22 átomos de carbono, tales como de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo estearato de cinc, estearato de magnesio, estearato de litio, laurato de cinc o miristato de magnesio.

El término "fragancia" tiene por objeto abarcar cualquier componente que reacciones con los sitios olfativos humanos y transmita un olor, esencia o perfume placenteros.

La expresión "hiperqueratosis folicular" se usa en el presente documento indistintamente con el término frinodermia y se usa para referirse a una afección leve común hereditaria provocada por la sobreproducción de queratina dentro de los folículos pilosos con folículos tapados llenos de proteínas, sebo, restos e inflamación asociada como resultado.

La expresión "factor de crecimiento" puede ser una proteína de origen natural, endógena o exógena, o proteína recombinante, capaz de estimular la proliferación celular y/o la diferenciación celular y la migración celular. Los factores de crecimiento incluyen, pero no se limitan a factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) I y II, TGF-beta, TGF-alfa, proteína morfogenética ósea (BMP) (por ejemplo, BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-6 o BMP-7), proteínas hedgehog, factores de diferenciación de crecimiento, factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (CSF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factores inductores de osteoide (OIF), angiogeninas, endotelinas, factor de crecimiento de hepatocitos, factor de crecimiento de queratinocitos, ADMP-1, interleucinas (IL) (por ejemplo, IL-3 e IL-6), factores de crecimiento epiteliales, dexametasona, leptina, sortilina, transglutaminasa, prostaglandina E, 1,25-dihidroxivitamina D3, ácido ascórbico, procolágeno, fosfato de glicerol, TAK-778, estatinas, hormona del crecimiento, factor de Steel (SF), activina A (ACT), ácido retinoico (RA), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factores de crecimiento hematopoyéticos, factores de crecimiento peptídicos, eritropoyetina, factores de necrosis tumoral (TNF), interferones (IFN), factor de crecimiento de unión a heparina (HBGF), factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor morfogénico del músculo (MMP).

El término "hormona" como se usa en el presente documento se refiere a sustancias naturales producidas por los órganos del cuerpo que viajan por la sangre para desencadenar una actividad en otros lugares, así como sus análogos sintéticos que imitan (al menos parcialmente) la acción beneficiosa de ciertas hormonas humanas en la piel, tales como las isoflavonas.

Los términos "humectante", "hidratante" y "agente humedecedor" se usan en el presente documento indistintamente para referirse a un compuesto que tiene por objeto aumentar el contenido de agua de las capas más externas de la piel (por ejemplo, compuestos higroscópicos). Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 35, páginas 399-415 (*Skin Feel Agents*, de G Zocchi) en *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (por ejemplo, α,α -trehalose, β,β -trehalosa, α,β -

- trehalosa), sal o éster de la misma (por ejemplo, trehalosa 6-fosfato), urea; guanidina; aloe vera; ácido glicólico y sales de glicolato tales como amonio y alquil amonio cuaternario; sales de ácido láctico y de lactato tales como lactato de sodio, lactato de amonio y lactato de alquil amonio cuaternario; alcoholes polihidroxilados tales como sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol; carbohidratos tales como glucosa alcoxilada; almidones; derivados de almidón; glicerina; ácido pirrolidona carboxílico (PCA); lactamida monoetanolamina; acetamida monoetanolamina; aceites de silicona volátiles; aceites de silicona no volátiles; y mezclas de los mismos. Los aceites de silicona adecuados pueden ser polidialquilsiloxanos, polidialilsiloxanos, polialcarilsiloxanos y ciclometiconas que tienen de 3 a 9 átomos de silicio.
- 10 El término “hiperqueratosis”, como se usa en el presente documento, se refiere a una enfermedad caracterizada por la cornificación excesiva de áreas de la piel.
- El término “ictiosis”, como se usa en el presente documento, se refiere cualquier enfermedad de la piel caracterizada por una piel extremadamente seca, escamosa, con un estrato córneo hiperengrosado.
- 15 La expresión “ictiosis hystrix (de tipo Curth-Macklin)”, como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno raro de la piel caracterizado por una hiperqueratosis masiva de color marrón-gris verrugosa o similar a un puercoespín que puede estar provocada por la Queratina 1 anormal.
- 20 La expresión “ictiosis vulgar” se refiere a una forma leve de ictiosis provocada por la presencia de una forma anormal (mutante) de filagrina en la piel.
- Como se usa en el presente documento, “individuo” indica un animal, preferentemente un mamífero, incluyendo seres humanos, primates, animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, etc.), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cabras, cerdos, etc.), mascotas (por ejemplo, perros, gatos, etc.) y animales de deporte (por ejemplo, caballos, etc.). En algunas realizaciones, un individuo es un ser humano.
- 25 La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en el presente documento también incluye (y describe) realizaciones que se refieren a ese valor o parámetro en sí.
- 30 El término “queratolítico” se refiere a sustancias capaces de facilitar la eliminación de las células muertas de la capa córnea del epitelio, tales como por ejemplo salicilamida, ácido salicílico, tamarindo (*Tamarindus indica*) o enzimas. Los ejemplos de agentes queratolíticos y/o descamantes útiles incluyen urea, ácido salicílico y derivados de alquilo de los mismos, ácidos monocarboxílicos saturados e insaturados, ácidos bicarboxílicos saturados e insaturados, ácidos tricarboxílicos, alfa hidroxiaácidos y beta hidroxiaácidos de ácidos monocarboxílicos, alfa hidroxiaácidos y beta hidroxiaácidos de ácidos bicarboxílicos, alfa hidroxiaácidos y beta hidroxiaácidos de ácidos tricarboxílicos, cetoácidos, alfa cetoácidos, beta cetoácidos, de los ácidos policarboxílicos, de los ácidos polihidroxi monocarboxílicos, de los ácidos polihidroxi bicarboxílicos, de los ácidos polihidroxi tricarboxílicos.
- 35 El término “queratinocito”, como se usa en el presente documento, se refiere a las células que forman el tipo celular predominante en la epidermis caracterizado por la presencia de una serie de proteínas estructurales (filagrina, queratina), enzimas (proteasas), lípidos y péptidos antimicrobianos (defensinas) que contribuyen a mantener la importante función de barrera cutánea.
- 40 La expresión “enfermedad ictiosis queratinopática”, como se usa en el presente documento, se refiere a las afecciones de ictiosis provocadas por defectos en los genes de la Queratina 1, la Queratina 2 y la Queratina 10.
- Un “lubricante” se entiende como una sustancia que, cuando se coloca entre dos piezas móviles, forma una película que evita el contacto de las mismas, evitando de este modo la fricción o la aparición de componentes de fuerza no deseados y, por tanto, un movimiento del diente agentes antitranspirantes más fisiológicos.
- 50 La expresión “campo magnético” como se usa en el presente documento significa una condición que se encuentra generalmente en la región o regiones alrededor de un imán o una corriente eléctrica, caracterizada por la existencia de una fuerza magnética detectable, normalmente en cada punto de la región, y por la existencia de polos magnéticos. Un campo magnético es esa parte de un campo electromagnético que ejerce una fuerza sobre una carga en movimiento. Un campo magnético puede ser provocado ya sea por otra carga en movimiento (es decir, por una corriente eléctrica) o por un campo eléctrico cambiante. Los generadores de campos magnéticos pueden estar representados por imanes permanentes, electroimanes simples o múltiples y cualquiera de sus combinaciones y/o configuraciones. El campo magnético se define por lo general de muchas maneras equivalentes basándose en los efectos que tiene sobre su entorno. Por ejemplo, una partícula que tiene una carga eléctrica, q , y que se mueve en un campo magnético con una velocidad, v , experimenta una fuerza, F , denominada la fuerza de Lorentz. Como alternativa, el campo magnético puede definirse en términos del par que produce en un dipolo magnético.
- 60 El término “magnetosoma”, como se usa en el presente documento, se refiere a nanopartículas magnéticas y que contienen adicionalmente una membrana que los rodea. La membrana puede ser una membrana sintética de composición definida, así como una membrana derivada de un microorganismo magnetotáctico (incluyendo los
- 65

lípidos de dicho microorganismo, así como los polipéptidos específicos asociados a la membrana que aparecen en el magnetosoma). Preferentemente, las nanopartículas magnéticas son nanopartículas de óxido de hierro hechas de magnetita (Fe_3O_4), sulfuro de hierro (greigita o Fe_3S_4) o mezclas de los mismos. La magnetita encontrada en los magnetosomas puede oxidarse a magemita después de la extracción de las bacterias. Por tanto, los magnetosomas pueden contener mezclas de magnetita y magemita. El término magnetosomas se refiere a cadenas de magnetosomas, como por lo general están dispuestos dentro de las bacterias, así como a magnetosomas individuales.

La expresión "microorganismo magnetotáctico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier microorganismo que sea capaz de sintetizar partículas ricas en hierro, que pueden estar dispuestas en cadenas de cinco a diez partículas cada una. La presencia de estas partículas confiere al microorganismo un momento dipolar ferromagnético permanente que da como resultado que estos microorganismos son capaces de orientar en una dirección preferida con respecto al campo geomagnético. Los microorganismos magnetotácticos adecuados que pueden usarse en la presente invención incluyen, sin limitación, *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y cepas de vibrión anaeróbico MV-1, MV-2 y MV-4. Los métodos adecuados para determinar si un microorganismo es magnetotáctico incluyen, sin limitación, la determinación del contenido de hierro celular total por espectrofotometría de absorción atómica como se describe por Suzuki T. et al (*FEBS Lett.*, 2007, 581: 3443-3448), la determinación del rendimiento de magnetosomas usando separación magnética de un extracto del microorganismo seguida de fraccionamiento de la fracción unida usando centrifugación isopícnica en un gradiente de densidades como se describe por Grünberg et al. (*Appl Microbiol Biotechnol.*, 2008 79: 389-397), la inspección del microorganismo por microscopía electrónica de transmisión como se describe por Qi et al. (*PLoS One*. 2012; 7(1): e29572) o la dispersión de la luz como se describe por Schüller D. et al (*FEMS Microbiol Lett.*, 1995, 132: 139-145).

Como se usa en el presente documento, se entiende que la expresión "nanopartícula magnética" incluye cualquier nanopartícula que se mueva en respuesta a ser colocada en un campo magnético adecuado. También se entiende que esta expresión incluye materiales ferromagnéticos, paramagnéticos y diamagnéticos. Los ejemplos no limitantes adecuados pueden incluir, Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , Fe_2O_4 , Fe_xPty , Co_xPty , MnFe_xO_y , CoFe_xO_y , NiFe_xO_y , CuFe_xO_y , ZaFe_xO_y y CdFe_xO_y , en los que x e y varían entre 1 y 6, dependiendo del método de síntesis conocido en la técnica.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido maslínico" se refiere a un compuesto triterpénico del grupo de los oleanos que deriva del aceite de orujo de oliva seco (una cera de piel de oliva) que es un subproducto de la extracción de aceite de oliva y cuyo número de acceso de CAS es 4373-41-5.

El término "melatonina" significa 5-metoxi-N-acetilriptamina y sus derivados o análogos que tienen sustancialmente la misma actividad biológica que la 5-metoxi-N-acetilriptamina y sus precursores in vivo.

El término "mucosa" se refiere a una mucosa no dañada o dañada de un animal, tal como un ser humano, y puede referirse a la mucosa oral, bucal, aural, nasal, pulmonar, ocular, gastrointestinal, vaginal o rectal.

"Nanopartícula", como se usa en el presente documento, se refiere a una partícula que tiene un diámetro que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 nanómetros. Las nanopartículas para su uso de acuerdo con la invención tienen normalmente un diámetro de partícula promedio inferior a 300 nm, preferentemente inferior a 200 nm y especialmente inferior a 100 nm. En una realización, las nanopartículas tienen un diámetro de partícula promedio en el intervalo de 10 a 100 nm, preferentemente de 20 a 80 nm y especialmente de 20 a 50 nm. El diámetro de partícula promedio es la dimensión de partícula máxima promedio, entendiéndose que las partículas no son necesariamente esféricas. El tamaño de partícula puede medirse convenientemente usando técnicas convencionales tales como técnicas de microscopía, por ejemplo, microscopía electrónica de barrido. En una realización, las nanopartículas para su uso de acuerdo con la invención tienen una forma esférica o sustancialmente esférica. La forma puede evaluarse convenientemente mediante técnicas de microscopía óptica o electrónica convencionales.

Como se usa en el presente documento, a un "nucleótido" se le da su significado habitual como se usa en la técnica, es decir, una molécula que comprende un resto de azúcar, un grupo fosfato y una base (por lo general nitrogenada). Normalmente, el nucleótido comprende una o más bases conectadas a una cadena principal de azúcar-fosfato (una base conectada solamente a un resto de azúcar, sin el grupo fosfato, es un "nucleósido"). Los nucleótidos adecuados incluyen, sin limitación, trifosfato de adenosina (ATP), trifosfato de guanosina (GTP), tetrafosfato de diguanosina (DGTP) y similares.

El término "oligosacárido", como se usa en el presente documento, se define en la técnica como una molécula que se compone de hasta nueve unidades de sacárido (véase, por ejemplo, Roberts, J. D. y Caserio, M. C., *Basic Principles of Organic Chemistry* (1964) p. 615). Los ejemplos representativos incluyen, sin limitación, disacáridos tales como, pero no limitados a, sacarosa, maltosa, lactosa, celobiosa y; trisacáridos tales como, pero no limitados a, manotriosa, rafinosa y melecitosa; y tetrasacáridos, tales como amilopectina, Sialil Lewis X (SiaLex) y similares.

La expresión “queratodermias palmoplantares”, como se usa en el presente documento, se refiere a una hiperqueratosis hereditaria o adquirida que se produce en las palmas y plantas.

La expresión “hiperqueratosis papuloescamosa” como se usa en el presente documento, se refiere al engrosamiento excesivo del estrato córneo que da como resultado pápulas y escamas sobre la superficie de la piel); algunos ejemplos son la queratodermia inducida por fármacos, la paraqueratosis granular (o la paraqueratosis granular axilar) o la queratosis punteada de los pliegues palmares.

La expresión “psoriasis en placas”, como se usa en el presente documento, se refiere al tipo más común de psoriasis, que es una afección inflamatoria de la piel caracterizada por placas inflamatorias escamosas. Puede ser hereditaria y existe una amplia diversidad en los síntomas clínicos, así como en la evolución de la enfermedad dependiendo de cada individuo.

El término “polisacárido” como se usa en el presente documento tiene por objeto incluir compuestos que consisten en 10 unidades de sacáridos y hasta cientos e incluso miles de unidades de monosacáridos por molécula, que se mantienen juntas por enlaces glucósido y varían en sus pesos moleculares desde aproximadamente 5000 y hasta millones de Daltons. Los ejemplos de polisacáridos comunes incluyen, pero no se limitan a almidón, glucógeno, celulosa, goma arábiga, beta-glucanos, agar y quitina.

Se entiende que la expresión “agente conservante” se refiere a cualquier compuesto que tenga una acción antimicrobiana y/o antioxidante. Los conservantes adecuados incluyen, por ejemplo, parabenos, especies de amonio cuaternario, fenoxietanol, benzoatos, DMDM hidantoína, ácidos orgánicos.

El término “piel” se refiere a la cubierta exterior del cuerpo de un animal; la capa más externa de la piel se denomina la epidermis, la capa por debajo de la epidermis se denomina la dermis.

La expresión “agente para el cuidado de la piel” se refiere a un agente que tiene uno o más efectos beneficiosos sobre el cuidado y/o la higiene de la piel. Ha de entenderse que los agentes activos para el cuidado de la piel son útiles no solo para su aplicación a la piel, sino también al pelo, el cuero cabelludo, las uñas y otros tejidos queratinosos de mamíferos.

“Composición para el cuidado de la piel”, como se usa en el presente documento, se refiere a una composición cosmética que comprende uno o más agentes para el cuidado de la piel.

Un “agente de control de los brillos”, como se usa en el presente documento, se refiere a productos que mejoran y/o regulan la afección del aspecto brillante de la piel. Una afección indeseable frecuente es la “piel grasa”, que es resultado de la cantidad excesiva de sebo y sudor que se excreta en la piel. El sebo es una mezcla oleosa, compuesta principalmente de escualeno, triglicéridos, ácidos grasos y ésteres de cera. El sebo se produce en las glándulas sebáceas de la piel. La piel grasa se asocia a un aspecto brillante indeseable y una sensación táctil desagradable. El sudor es predominantemente agua con cantidades traza de sales inorgánicas disueltas tales como cloruro de sodio y cloruro de potasio. Normalmente, los agentes de control de los brillos son de naturaleza porosa. Estos agentes, cuando se aplican a la piel proporcionan un depósito para absorber el exceso de humedad dentro de los poros, reduciendo de este modo la cantidad visible de humedad sobre la piel. Los agentes de control de los brillos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sílices, silicatos de magnesio aluminio, talco, sericita y diversos copolímeros orgánicos. Los agentes de control de los brillos particularmente eficaces incluyen silicatos o carbonatos que se forman por reacción de un carbonato o silicato con los metales alcalinos (IA), metales alcalinotérreos (IIA) o metales de transición y sílices (dióxido de silicio). Los agentes de control de los brillos que pueden usarse incluyen silicatos de calcio, sílices amorfas, carbonatos de calcio, carbonatos de magnesio, carbonatos de cinc y combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos específicos de los silicatos y carbonatos útiles en la presente invención se explican en más detalle en *Van Nostrand Reinhold's Encyclopedia of Chemistry*, 4ª Ed. págs. 155, 169, 556 y 849 (1984).

“Los signos del envejecimiento cutáneo” incluyen, pero no se limitan a, todas las manifestaciones exteriormente visibles o perceptibles al tacto, así como cualquier otro macro o microefecto debido al envejecimiento cutáneo. Dichos signos pueden estar inducidos o causados por factores intrínsecos o factores extrínsecos, por ejemplo, envejecimiento cronológico y/o daño ambiental. Estos signos pueden ser el resultado de procesos que incluyen, pero no se limitan a, el desarrollo de discontinuidades texturales, tales como arrugas y arrugas profundas gruesas, líneas de la piel, grietas, bultos, poros grandes (por ejemplo, asociados a estructuras anexas tales como conductos de glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas o folículos pilosos) o irregularidad o rugosidad, pérdida de elasticidad de la piel (pérdida y/o inactivación de la elastina funcional de la piel), flacidez (incluyendo la hinchazón en el área de los ojos y la mandíbula), pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tensión de la piel, pérdida de recuperación de la piel de la deformación, decoloración (incluyendo ojeras), manchas, color amarillento, regiones de la piel hiperpigmentadas tales como manchas de la edad y pecas, queratosis, diferenciación anormal, hiperqueratinización, elastosis, degradación del colágeno y otros cambios histológicos en el estrato córneo, la dermis, la epidermis, el sistema vascular de la piel (por ejemplo, telangiectasia o arañas vasculares) y los tejidos subyacentes, especialmente los próximos a la piel.

Los términos "alisar" y "suavizar" como se usan en el presente documento significan la alteración de la superficie de la piel y/o tejido queratinoso de manera que su sensación táctil mejore.

La expresión "células madre", como se usa en el presente documento, significa las células de mamífero que mantienen y reparan los tejidos en los que se encuentran, incluyendo las células madre epidérmicas.

Como se usa en el presente documento un "filtro solar" o "filtro de protección de la luz" o "composición fotoprotectora" se refiere a una composición que es adecuada para la administración a un individuo que proporciona protección frente a la irradiación de luz (es decir, actúa como un compuesto que absorbe la luz o el sol), en particular de la luz ultravioleta y la visible, preferentemente la longitud de onda 280-700 nm, especialmente preferentemente al menos 350-500 nm, por ejemplo, 370-500 nm, 375-490 nm, 400-480 nm, 400-500 nm o 425-475 nm. En el presente documento, los filtros solares adecuados incluyen filtros solares solubles en aceite, filtros solares insolubles y filtros solares hidrosolubles. Los ejemplos no limitantes de filtros solares solubles en aceite adecuados incluyen benzofenona-3, bisetilhexiloxifenol metoxifenil triazina, butil metoxidibenzil-metano, benzoato de dietilamino hidroxibenzil hexilo, drometrisol trisiloxano, metoxi-cinamato de etilhexilo, salicilato de etilhexilo, triazona etilhexilo, octocrileno, homosalato, polisilicona-15 y derivados y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de filtros solares insolubles adecuados incluyen metileno tetrametilbutilfenol bis-benzotriazolilo, dióxido de titanio, óxido de cerio cinc, óxido de cinc y derivados y mezclas de los mismos. Los ejemplos no limitantes de filtros solares hidrosolubles adecuados incluyen ácido fenilbencimidazol sulfónico (PBSA), ácido tereftalideno dialcanfor sulfónico, (Mexoryl™ SX), benzofenona-4, benzofenona-5, ácido benciliden alcanfor sulfónico, cloruro de cinnamidopropil-trimónio, éter de cloruro de metoxicinamido-propil etildimónio, estilbenodisulfonato disódico de bisetilfenil triaminotriazina, disulfonato disódico de diestirilbifenilo, tetrasulfonato disódico de fenil dibencimidazol, metoxicinamido-propil hidroxisulfatína, tosilato de metoxicinamido-propil laurdimónio, PEG-25 PABA (ácido p-aminobenzoico), poliquaternio-59, salicilato de TEA y sales, derivados y mezclas de los mismos.

Como se usa en el presente documento, un "tensioactivo" es un agente tensioactivo que tiene por objeto limpiar o emulsionar. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 37, páginas 431-450 (*Classification of surfactants*, de L. Oldenhove de Guertechin) en *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, N.Y.). Los tensioactivos/agentes emulsionantes adecuados incluyen ceteraril éteres, cetil éteres, lanolin éteres, lauril éteres, isoestearil éteres, estearil éteres, alcohol cetílico, decil éteres, dodoxinóles, palmitato de glicerilo, estearato de glicerilo, lanolin éteres, miristil éteres, nonoxinóles, octoxinóles, oleil éteres, PEG-aceite de ricino, poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 407), poloxaminas, polisorbatos, laurato de sodio, lauril éter sulfato de amonio, lauril éter sulfato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, lauroil taurato de sodio, lauril sulfato de sodio, metil cocoil taurato de sodio, metil oleoil taurato de sodio, nonoxinol sulfato de sodio, cetil sulfato de sodio, cetearil sulfato de sodio, cocoato de sodio, cocoil isetonato de sodio y cocoil sarcosinato de sodio. Otros agentes tensioactivos/emulsionantes adecuados serían conocidos para un experto en la materia y se enumeran en *CTFA international cosmetic ingredient dictionary and handbook*, Vol. 2, 7ª edición (1997). Los tensioactivos preferidos incluyen octoxinol-9 y polisorbato-20.

La expresión "material tixotrópico" se refiere a un material que tiene una cierta viscosidad en un estado de reposo, pero que cambia de viscosidad en respuesta a la cizalla. El material tixotrópico puede tomar la forma de sólidos, líquidos, gases y materiales semisólidos. Los ejemplos de materiales tixotrópicos incluyen líquidos estructurados, suspensiones, emulsiones, soluciones de polímeros, geles de óxido de hierro acuosos, soles de pentóxido de vanadio, pastas de almidón, geles de pectina, pinturas floculadas, arcillas, suspensiones de suelo, cremas, lodos de perforación, masas de harina, suspensiones de harina, grasas de fibras, jaleas, pinturas, miel, suspensiones de negro de carbono, hidroxietil celulosa modificada hidrófobamente, soluciones no asociativas de agua y celulosa, suspensión floculada de látex polimérico, soluciones de caucho, pastas metálicas, arcillas de bentonita, laponitas modificadas, aceites, lubricantes, suspensiones de carbón, gomas de xantano, bentonita orgánica, sílice pirógena, estearato de aluminio, jabón metálico, derivados de aceite de ricino o resina epoxi tixotrópica. Debería considerarse que el término incluye materiales tixotrópicos que muestran un cambio dependiente del tiempo en la viscosidad, es decir, cuanto más tiempo el fluido/material experimenta tensión de cizalla, menor es su viscosidad. Muchos geles y coloides son materiales tixotrópicos que presentan una forma estable en reposo, pero se convierten en líquido cuando se agitan.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agente espesante" generalmente se refiere a una sustancia utilizada para la regulación de la viscosidad del fluido (por ejemplo, líquido, semisólido, etc.), por lo general que aumenta la viscosidad del fluido, y también puede denominarse en el presente documento como un regulador de la viscosidad. Los espesantes pueden ser ya sea sintéticos o naturales. Los espesantes pueden utilizarse para gelificar o espesar composiciones cosméticas para proporcionar, por ejemplo, propiedades de deposición mejores. Los espesantes naturales pueden incluir ceras, gomas y polvos y mezclas de los mismos. Las ceras naturales pueden incluir cera de abejas, carnauba y/o candelilla y mezclas de las mismas. Las gomas naturales pueden incluir goma arábiga, xantano, *Sclerotium* (Amigel) y/o de celulosa y mezclas de los mismos. Los polvos naturales pueden incluir arcilla, tierra de diatomeas, tierra de batán, sílice, cubiertas de sílice o sílice esférica, sílice pirógena, sílice esférica, sílice hidratada, silicato de sílice, mica, mica titanada, talco, celulosa o perlas de celulosa esféricas, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de glicerilo, harina de soja, polvo de cáscara de nuez,

agar, sericita, dextrano, nylon, polvo de seda, tiza, carbonato de calcio, oxiclورو de bismuto, óxido de hierro, dióxido de titanio, silicato de aluminio, silicato de magnesio y aluminio, silicato de calcio, trisilicato de magnesio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonita, hectorita, caolín, maltodextrina, montmorillonita, laurato de cinc, miristato de cinc, resinato de cinc, alúmina, atapulgita, óxido de estaño, hidróxido de titanio, fosfato de trimagnesio o mezclas de los mismos. Los espesantes sintéticos pueden incluir, por ejemplo, AMP colágeno isoestearoil hidrolizado, AMP proteína de trigo isoestearoil hidrolizada, cetil hidroxietilcelulosa, sulfato de condroitina, sulfonato de cocoamidopropildimetilamina C8-16 isoalquilsuccinil lactoglobulina, colágeno cocodimonio hidroxipropil hidrolizado, fosfato de dialmidón, éster etílico de proteína animal hidrolizada, cloruro de hidroxipropiltrimonio guar, proteína animal o vegetal hidrolizada, hidroxipropil guar, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, colágeno isoestearoil hidrolizado, metilcelulosa, nitrocelulosa, nonoxinil hidroxietilcelulosa, polímeros de acrilato, polímeros de acrilamina, polímeros de ácido acrílico (carbómero), polímeros reticulados de PVMIMA decadieno, polímeros de polivinilpirrolidona, aceites de silicona, espesantes de polietileno, octenil succinato de aluminio y almidón, trihidroxiestearina y mezclas de los mismos. Otros espesantes naturales y sintéticos pueden encontrarse en el *Cosmetic Handbook* y en el informe de ingredientes CTFA.

Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido ursólico" se refiere a un ácido de triterpeno pentacíclico que tiene como número de acceso de CAS 77-52-1.

Como se usa en el presente documento, "vitamina" se refiere a un compuesto orgánico necesario como nutriente vital en pequeñas cantidades para un organismo, es decir, un compuesto químico orgánico (o conjunto relacionado de compuestos) se denomina una vitamina cuando no puede sintetizarse en cantidades suficientes por un organismo y debe obtenerse a partir de la dieta. Los ejemplos de vitaminas incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitamina B, tal como vitamina B3 (niacinamida), vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K, vitamina F y diferentes formas de vitamina E como alfa, beta, gamma o delta tocoferoles o sus mezclas, y derivados de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "herida" se refiere a una lesión corporal con una discontinuidad de la integridad normal de las estructuras tisulares. El término tiene por objeto abarcar también los términos "llaga", "lesión", "necrosis" y "úlceras". Normalmente, el término "llaga" es un término popular para casi cualquier lesión de la piel o de las membranas mucosas y el término "úlceras" es un defecto o excavación local de la superficie de un órgano o tejido, producida por el desprendimiento del tejido necrótico. Lesión se refiere generalmente a cualquier defecto del tejido. Necrosis se refiere a tejido muerto debido a una infección, lesión, inflamación o infarto.

El término "piritona de cinc", como se usa en el presente documento, se refiere a 1,1'-dióxido de bis(2-piridiltio)cinc, que es un complejo de coordinación de cinc que tiene un efecto antifúngico y antibacteriano.

Composiciones cosméticas

Los resultados obtenidos del análisis en serie de 64 genes usando progenitores de queratinocitos de biopsias de piel humana tratadas con/sin magnetosomas revelaron la capacidad de los magnetosomas para favorecer el estado de células madre de los progenitores epidérmicos (traducida como un aumento en la expresión del marcador de células madre Queratina 19) y para reducir simultáneamente los niveles de producción de marcadores específicos clave de células diferenciadas (envejecidas) (Queratina 1, Queratina 10 y Filagrina) -aquellos que residen en las capas más externas de la piel-. Este estudio muestra que los magnetosomas inducen y conservan un estado indiferenciado, más proliferativo, "joven", de los queratinocitos epidérmicos humanos que se complementa con la inhibición de la expresión de marcadores específicos de diferenciación o envejecimiento epidérmicos. Este efecto "pro célula madre", "antidiferenciación", de los magnetosomas en los queratinocitos epidérmicos humanos abre la posibilidad de su uso en composiciones cosméticas o de cuidado de la piel. La conclusión que extraemos de este estudio es que estos magnetosomas (MS) tienen un efecto "de tipo retinoide" en las células epidérmicas de la piel, sin embargo, exento de los efectos secundarios dañinos asociados a compuestos retinoides cuando se aplican por vía tópica sobre la piel.

Por tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética o de cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico y en la que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hidratantes y polímeros no iónicos o anfóteros.

Los tamaños o tamaños medios de los magnetosomas pueden variar dependiendo, en particular, del método utilizado para su preparación. En una realización preferida, los magnetosomas son nanopartículas monodominio (es decir, que poseen solo un dominio magnético) con tamaños inferiores a aproximadamente 1 µm, en general inferior a aproximadamente 500 nm, inferior a aproximadamente 300 nm, preferentemente de entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 120 nm, preferentemente entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 70 nm, más probablemente entre aproximadamente 30 nm y aproximadamente 50 nm. Preferentemente, el tamaño de las nanopartículas magnéticas se expresa como el diámetro medio de las partículas, expresado en nm, resultado del análisis de al menos dos, normalmente de al menos diez, preferentemente de al menos 20 y particularmente

preferentemente de al menos 50 nanopartículas individuales.

En realizaciones específicas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención es de 35 nm a 120 nm de diámetro. Sin embargo, también puede ser posible producir partículas más pequeñas y más grandes.

5 En realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas producidas es 45 nm a 110 nm de diámetro, por ejemplo, partículas que tienen un tamaño de 55-100 nm, 65-90 nm, 75-80 nm. En otras realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas es superior a 50 nm de diámetro, por ejemplo, de al menos 52 nm, al menos 55 nm, al menos 60 nm, al menos 65 nm o al menos 70 nm.

10 Los tamaños de las partículas que forman parte de la composición pueden variar ligeramente dentro de límites dados dependiendo del método utilizado para su preparación. En realizaciones específicas de la invención, el tamaño de al menos el 50 por ciento, preferentemente de al menos el 80 por ciento y particularmente preferentemente de al menos el 90 por ciento de las nanopartículas magnéticas producidas (en un único ensayo) está dentro del intervalo dado por el diámetro medio más menos el 15 por ciento, preferentemente por el diámetro
15 medio más menos el 10 por ciento y particularmente preferentemente por el diámetro medio más menos el 5 por ciento.

Las nanopartículas magnéticas que forman parte de los magnetosomas pueden estar formadas por cualquier material que permita que la nanopartícula se mueva en respuesta a ser colocada en un campo magnético adecuado.

20 Se entiende que este término también incluye materiales ferromagnéticos, paramagnéticos y diamagnéticos. Los ejemplos no limitantes adecuados pueden incluir, Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , Fe_2O_4 , Fe_xPt_y , Co_xPt_y , MnFe_xO_y , CoFe_xO_y , NiFe_xO_y , CuFe_xO_y , ZaFe_xO_y y CdFe_xO_y , en los que x e y varían entre 1 y 6, dependiendo del método de síntesis conocido en la técnica. En una realización preferida, las nanopartículas magnéticas son nanopartículas de óxido de hierro hechas de magnetita (Fe_3O_4), sulfuro de hierro (Fe_3S_4) o mezclas de los mismos. La magnetita que se encuentra en los
25 magnetosomas puede oxidarse a magemita después de la extracción de la bacteria. Por tanto, en otra realización, los magnetosomas pueden contener mezclas de magnetita y magemita.

Los magnetosomas se obtienen de microorganismos magnetotácticos usando métodos conocidos para el experto tales como los que se describen en la Pat. de los EE.UU. N.º 4.385.119 y 6.251.365; Heyen, U. y Schuler, D. (2003) *Appl. Microbiano. Biotechnol.* 61, 536-544). El aislamiento de partículas magnéticas de las células hospedadoras puede comprender etapas de procesamiento adicionales, tales como una selección de fracciones particulares de partículas basada en sus propiedades magnéticas, por ejemplo, mediante la aplicación a las partículas de campos magnéticos de diferentes intensidades de campo.

35 En una realización más preferida, los microorganismos magnetotácticos son bacterias magnetotácticas. En una realización aún más preferida, las bacterias magnetotácticas se seleccionan entre el grupo que consiste en la cepa de *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, tres cepas de vibrones anaeróbicos facultativos MV-1, MV-2 y MV-4, la cepa de *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, un spirillum magnetotáctico anaerobio facultativo, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1 y un anaerobio obligado, *Desulfovibrio magneticus* RS-1. Estos magnetosomas se caracterizan porque la membrana que rodea los magnetosomas deriva del microorganismo del que se han aislado. Por otra parte, los magnetosomas derivados de microorganismos magnetotácticos también contienen diferentes proteínas derivadas del microorganismo que se asocian a la membrana. Además, el magnetosoma se enriquece en un conjunto específico de proteínas. Por tanto, el perfil de proteínas de los magnetosomas aislados de una bacteria
40 magnetotáctica es específico del microorganismo y contiene un conjunto de proteínas que difiere del conjunto de proteínas de membrana.

En una realización preferida, los magnetosomas se han aislado de la cepa de *Magnetospirillum* (M.) *gryphiswaldense* MSR-1.

50 En una realización, los magnetosomas que forman parte de la composición pueden formar cadenas. Estas cadenas de magnetosomas preferentemente contienen entre 2 y 30 magnetosomas, normalmente entre 4 y 20 magnetosomas. La mayoría de los magnetosomas que pertenecen a estas cadenas poseen direcciones cristalográficas y preferentemente también ejes fáciles orientados en la dirección de la elongación de la cadena, que es por lo general [1:1 1]. En consecuencia, las cadenas de los magnetosomas poseen una anisotropía magnética, que es más fuerte que la de los magnetosomas individuales. Como resultado, se evita la agregación fuerte de las cadenas de magnetosomas. Cuando interactúan varias cadenas de magnetosomas que contienen normalmente entre 4 y 20 magnetosomas, da como resultado la formación de una cadena de magnetosomas más larga, que contiene normalmente más de 4 a 20 magnetosomas. La longitud de una cadena de magnetosomas es
60 preferentemente inferior a 1200 nm, más preferentemente inferior a 600 nm, más preferentemente inferior a 300 nm. La disposición en las cadenas de los magnetosomas da como resultado que los magnetosomas no son propensos a la agregación y también poseen un momento magnético estable. La disposición en las cadenas de los magnetosomas también proporciona una interacción con las células eucariotas, que es ventajosa debido a su bajo nivel de agregación.

65 En una realización, los magnetosomas que pertenecen a la cadena están rodeados de una membrana biológica. Los

magnetosomas pueden estar unidos entre sí a través de un filamento biológico cuya estructura se conoce solo en parte de acuerdo con A. Komeili, *Ann. Rev. Biochem.* 2007, 76, 351-366.

La distribución de tamaño de los magnetosomas puede variar de forma significativa dependiendo de la cepa bacteriana y de las condiciones de crecimiento bacteriano.

En una realización, las bacterias magnetotácticas se cultivan en un medio de crecimiento que contiene el medio de crecimiento convencional de bacterias magnetotácticas y un aditivo, que es un metal de transición, tal como, por ejemplo, cobalto, níquel, cobre, cinc, manganeso, cromo o una mezcla de dos o más de estos metales. En una realización, el dopaje de los magnetosomas con un metal de transición, por ejemplo, cobalto, se realiza mediante la adición de solución de metal de transición (por ejemplo, cobalto) de aproximadamente 0,02 μM a 1 mM, preferentemente de 0,02 μM a 200 μM , preferentemente de 1 μM a 100 μM , preferentemente de 2 a 20 μM en el medio de crecimiento de las bacterias magnetotácticas. Las bacterias magnetotácticas sintetizados en presencia de cobalto, por ejemplo, quinato de cobalto, u otro metal de transición, poseen propiedades magnéticas mejoradas, incluso cuando el porcentaje de dopaje de cobalto es inferior al 2 por ciento (S. Staniland et al., *Nature Nanotech.*, 2008, 3, 158-162). Para nanopartículas sintetizadas químicamente, generalmente es necesario un porcentaje de codopaje superior a aproximadamente el 10 por ciento para observar grandes cambios en las propiedades magnéticas (A. Franco et al., *J. Mag. Mag. Mat.*, 2008, 320, 709-713; R. Tackett et al., *J. Mag. Mag. Mat.*, 2008, 320, 2755-2759).

En otra realización, las bacterias magnetotácticas se cultivan en presencia de un agente quelante. Sin quedar completamente explicado por la teoría, se cree que el agente quelante se une a los cationes derivados de hierro o uno cualquiera de los otros metales de transición utilizados como aditivos y, en consecuencia, mejora la penetración de hierro y/o de otro metal de transición dentro de las bacterias magnetotácticas. En otra realización, el agente quelante es una molécula que contiene uno o varios grupos funcionales alcohol, tales como catecol o sus derivados o uno o varios grupos funcionales amino-alcohol, tales como dopamina, deferiprona, deferoxamina, desferrioxamina o uno o varios grupos funcionales amino-ácido carboxílico o cetona, tales como doxorubicina, cafeína, D-penicilamina, pirroloquinolina, HEIDA (ácido hidroxietilimino-N,N-dietanoico).

En una realización, el agente quelante es una molécula, que contiene un fosfonato o un grupo funcional ácido fosfónico, tal como AEPN (Ácido 2-aminoetilfosfónico), AMP (Amino-tris(ácido metileno-fosfónico)), ATMP (Amino tris(ácido metileno fosfónico)), CEPA (Ácido 2-carboxietil fosfónico), DMMP (Metilfosfonato de dimetilo), DTPMP (Dietilenotriamina penta(ácido metileno-fosfónico)), EDTMP (Etilendiamina tetra(ácido metileno fosfónico)), H EDP (Ácido 1-hidroxi etiliden-1,1-difosfónico), HDTMP (Hexametilendiamina tetra (ácido metileno fosfónico)), HPAA (Ácido 2-hidroxifosfonocarboxílico), PBTC (Ácido fosfonobutano-tricarboxílico), PMIDA (Ácido N-(fosfonometil)iminodiacético), TDTMP (Tetrametilendiamina tetra(ácido metileno fosfónico)), ADP (Ácido adenosinadifosfórico) o 1-{12-[4-(difluoruro de dipirrometenoboro)butanoil]amino}dodecanoil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato, una sal de sodio de ácido L-a-fosfatídico, una sal de sodio de 1-palmitoil-2-(difluoruro de dipirrometenoboro)undecanoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina).

En otra realización, el agente quelante es una molécula, que contiene un grupo funcional bis, tris o tetra-fosfonato o un grupo funcional ácido bis, tris o tetra-fosfónico, tal como un ácido 1-hidroximetileno-bis-fosfónico, ácido propano trifosfónico, ácido (nitilotris(metileno))trisfosfónico, ácido (fosfinilidinatris(metileno))trisfosfónico. Los ejemplos de ácidos 1-hidroximetileno-bis-fosfónico incluyen ácido alendrónico (Fosamax^(R)), ácido pamidrónico, ácido zoledrónico, ácido risedrónico, ácido neridrónico, ácido ibandrónico (bondronat^(R)), ácido minodrónico y otros compuestos descritos en la bibliografía (L. Wilder et al., *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 3721-3728; M. Neves, *N. Med. Biol.*, 2002, 29, 329-338; H. Shinoda et al., *Calcif. Tissue. Int.*, 1983, 35, 87-89; M. A. Merrel, *Eur. J. Pharmacol.*, 2007, 570, 27-37). Para el ácido neridrónico, el ácido alendrónico y el ácido risidrónico 0,4 micro? o 4 micro? introducidos en el medio de crecimiento bacteriano, se ha observado en el presente documento que el porcentaje de magnetosomas mayores de 45 nm se vuelve mayor que para los magnetosomas sintetizados en ausencia de ácido bisfosfónico. Las cadenas de magnetosomas sintetizados en estas condiciones poseen en consecuencia propiedades de calentamiento mejoradas.

En otra realización, el agente quelante es una molécula, que contiene un grupo funcional sulfonato o ácido sulfónico o BAL (Dimercaprol) tal como BPDS (batofenantrolinadisulfonato o 4,7-di(4-fenilsulfonato)-1,10-fenantrolina), DMPS (sulfonato de dimercapto-propano o ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico), sulforrodamina 101, DMSA (ácido Dimercaptosuccínico).

Otros ejemplos de agentes quelantes son ligandos polidentados, por ejemplo, hemoglobina, clorofila, porfirina y compuestos orgánicos que contienen anillos pirrólicos.

En otra realización, las bacterias magnetotácticas se cultivan en un medio de crecimiento, que contiene tanto un agente quelante como un metal de transición.

El porcentaje (p/p) de magnetosomas en la composición cosmética de acuerdo con la invención es de entre el 0,000001 y el 10 por ciento en peso, preferentemente de entre el 0,0001 y el 1 por ciento en peso y más

preferentemente de entre el 0,001 y el 0,1 por ciento en peso, preferentemente de entre el 0,01 y el 20 por ciento en peso, más preferentemente del 0,2 al 10 por ciento en peso y, aún mejor, del 0,5 al 2 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición. En una realización preferida, el porcentaje (p/p) de magnetosomas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % al 0,001 %.

En una realización preferida, las composiciones de acuerdo con la invención comprenden al menos un agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel adicional. Los agentes para el cuidado de la piel adecuados que pueden formar parte de las composiciones de acuerdo con la invención incluyen, sin limitación, antioxidantes, captadores de radicales, agentes antimicrobianos, agentes antiacné, agentes reductores, vitaminas, agentes protectores de la piel, agentes blanqueadores de la piel, agentes acondicionadores de la piel, agentes calmantes, agentes de cicatrización de la piel, promotores de colágeno, exfoliantes, autobronceadores, quelantes, eliminadores de pelo, agentes antieritema, agentes antienrojecimiento, agentes antirosácea, agentes desinflamantes, agentes antiedema, agentes contra el hinchamiento, extracto de té verde, P. emblica (Amla), árnica, extracto de manzanilla, extracto de pepino, agentes protectores de la piel, agentes acondicionadores de la piel, antioxidantes, promotores de colágeno, colágeno soluble, autobronceador y mezclas de los mismos, agentes antiarrugas, agentes antiatrofia de la piel y mezclas de los mismos.

La composición cosmética de acuerdo con la invención contiene un adyuvante cosméticamente aceptable que se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, agentes conservantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hormonas, humectantes, agentes humectantes, tensioactivos aniónicos, polímeros no iónicos o anfóteros y sustancias activas dermatológicas.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, por ejemplo y no limitada a, cremas, emulsiones múltiples, por ejemplo y no limitadas a, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones de tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones de tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, pomadas, espumas, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles, incluyendo formulaciones sin necesidad de aclarado y o que se aclaran. Estas formulaciones pueden incorporarse mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia en diferentes tipos de accesorios sólidos, por ejemplo y no limitados a, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, empapadores, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de maquillaje tales como bases de maquillaje, por ejemplo, bases de maquillaje fluidas y bases de maquillaje compactas, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores para ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillo de labios y polvos, entre otros.

Métodos cosméticos

Los autores de la presente invención han descubierto que las composiciones de la presente invención son útiles para la estimulación del crecimiento celular, la estimulación de la activación de células madre y el crecimiento en tejidos cutáneos. Este efecto puede conseguirse en ausencia de un campo magnético externo. Dicho aumento del crecimiento celular puede ayudar a regular o rejuvenecer tejidos cutáneos de mamíferos. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de una composición que comprende nanopartículas magnéticas que forman parte de un magnetosoma y en el que dicho método se realiza en ausencia de un campo magnético (las nanopartículas se han colocado en un campo magnético antes de la administración y/o en el que las nanopartículas no se someten a un campo magnético después de la aplicación) y en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

La expresión “en ausencia de un campo magnético”, como se usa en el presente documento, se refiere a un método en el que las nanopartículas no se han colocado en un campo magnético antes de la administración y en el que el sujeto no se somete a un campo magnético en la región de aplicación de las nanopartículas después de la aplicación. La expresión “campo magnético” se usa en el presente documento para denotar un campo magnético aplicado externamente que es diferente del propio campo magnético de la tierra.

Las nanopartículas adecuadas para su uso en el método cosmético de la invención incluyen nanopartículas formadas por cualquier material como se ha descrito anteriormente en el contexto de las composiciones cosméticas de la invención.

En realizaciones específicas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención es de 20 nm a 150 nm de diámetro. Sin embargo, también puede ser posible producir partículas más pequeñas y más grandes. En realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas producidas es 25 nm a 50 nm de diámetro, por ejemplo, partículas que tienen un tamaño de 25-30 nm, 30-35 nm, 35-40 nm, 40-45 nm o 45-50 nm. En otras realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas es superior a 50 nm de diámetro, por ejemplo,

al menos 52 nm, al menos 55 nm, al menos 60 nm, al menos 65 nm o al menos 70 nm.

Las nanopartículas magnéticas forman parte de magnetosomas que se han aislado de un microorganismo magnetotáctico. En una realización preferida, el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica. En otra realización más, las bacterias magnetotácticas se seleccionan entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibriones anaeróbicos MV1, MV-2 y MV-4.

Los magnetosomas para su uso en los métodos cosméticos de acuerdo con la invención también pueden formularse como una composición cosmética o para el cuidado de la piel y, en particular, cualquiera de las composiciones mencionadas en la sección "*Cosmetic compositions*" puede usarse en el método de acuerdo con la presente invención.

La potenciación de la población de células madre epidérmicas promovida por el tratamiento tópico con magnetosomas tiene un impacto positivo directo en las capacidades de renovación y regeneración de la piel, proporcionando un efecto de rejuvenecimiento visible. Esto se complementa con la capacidad de los magnetosomas para disminuir la velocidad de envejecimiento de los queratinocitos y los progenitores de queratinocitos a través de las capas epidérmicas. La combinación de estas dos acciones da como resultado un envejecimiento cronológico ralentizado de la piel y el efecto de rejuvenecimiento significativo. Por tanto, en una realización particular de la invención, las composiciones de la invención se usan para la prevención y el tratamiento del envejecimiento cronológico.

En otra realización, las composiciones cosméticas de acuerdo con la invención se usan para el tratamiento o prevención del fotoenvejecimiento. De una manera similar al efecto mencionado anteriormente en la prevención y el tratamiento del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento cutáneo puede revertirse parcialmente mediante el tratamiento tópico con MS debido a la promoción de un aumento de la renovación de la piel gracias a los niveles aumentados de células madre epidérmicas y a la pérdida de las capas más externas inútiles de queratinocitos fotoenvejecidos.

En otra realización, los métodos cosméticos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento o la prevención de la acumulación de lipofusina (manchas de color amarillo-marrón en la superficie de la piel). La lipofusina se compone de lípidos, residuos y restos de proteínas de digestión lisosómica que se acumulan en gránulos que adquieren un color amarillo-marrón característico. La acumulación de gránulos de lipofusina se asocia al envejecimiento cutáneo, dando lugar a manchas de color amarillento visibles en la superficie de la piel. Una de las principales proteínas que se acumulan dentro de gránulos de lipofusina es la filagrina. Por tanto, el tratamiento tópico regular de acuerdo con la invención -que desencadena una reducción en la cantidad de filagrina en las capas epidérmicas más externas- puede constituir una forma eficaz de prevención de manchas de color amarillento de lipofusina.

En otra realización, los métodos cosméticos de la invención son útiles para el tratamiento o como ayuda en el tratamiento o la prevención de trastornos de la pigmentación de la piel (es decir, melasma). El tratamiento tópico de la piel con los métodos de acuerdo con la invención evita el engrosamiento excesivo del estrato córneo, granuloso y espinoso. Esto da como resultado una reducción de la cantidad de cualquier tipo de acumulación de pigmento que pueda estar atrapada en las capas más externas de la piel y, por tanto, el tratamiento tópico con MS puede inducir una reducción eficaz de la intensidad e incluso el número de manchas de pigmento.

En realizaciones adicionales, las composiciones de acuerdo con la invención son útiles para mejorar la condición y el aspecto estético de la piel afectada por el envejecimiento, en particular la piel madura o que está madurando, por cualquiera de los métodos siguientes: reducir los signos dermatológicos de envejecimiento cronológico, fotoenvejecimiento, envejecimiento hormonal y/o envejecimiento actínico; prevenir y/o reducir la aparición de líneas y/o arrugas; reducir la perceptibilidad de líneas y arrugas faciales, arrugas faciales en las mejillas, la frente, las arrugas perpendiculares entre los ojos, las arrugas horizontales por encima de los ojos y alrededor de la boca, líneas del mentón y, en particular, arrugas profundas o pliegues; prevenir, reducir y/o disminuir la aparición y/o profundidad de líneas y/o arrugas; mejorar el aspecto de las líneas suborbitales y/o líneas periorbitales; reducir el aspecto de las patas de gallo; rejuvenecer y/o revitalizar la piel, en particular el envejecimiento cutáneo; reducir la fragilidad de la piel; mejorar los efectos del desequilibrio de estrógeno; prevenir y/o tratar la atrofia de la piel; prevenir, reducir y/o tratar la hiperpigmentación; minimizar la decoloración de la piel; mejorar el tono, la luminosidad, la claridad y/o la tirantez de la piel; prevenir, reducir y/o mejorar la flacidez de la piel; mejorar la firmeza, la plenitud, la flexibilidad y/o la 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 la función de la barrera cutánea; mejorar el aspecto de los contornos de la piel; restaurar el brillo y/o la luminosidad de la piel; minimizar los signos dermatológicos de la fatiga y/o el estrés; resistir el estrés ambiental; reponer los ingredientes en la piel disminuidos por el envejecimiento y/o la menopausia; mejorar la comunicación entre las células cutáneas; aumentar la proliferación y/o la multiplicación celular; aumentar el metabolismo celular de la piel disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia; retardar el envejecimiento celular; mejorar la hidratación de la piel; potenciar el grosor de la piel; aumentar la elasticidad y/o resiliencia de la

piel; potenciar la exfoliación; mejorar la microcirculación; disminuir y/o prevenir la formación de celulitis; engrosar el tejido cutáneo (es decir, construir las capas de la epidermis y/o dermis de la piel y, en su caso, las capas queratinosas de las uñas y el tallo del cabello), prevenir y/o retardar la atrofia de la piel de mamífero, evitar y/o retardar la aparición de arañas vasculares y/o manchas de color rojo en la piel de mamífero, prevenir y/o retardar la aparición de ojeras bajo los ojos de un mamífero, prevenir y/o retardar la piel de mamíferos de color amarillento, prevenir y/o retardar la flacidez de la piel de mamífero, suavizar y/o alisar los labios, el cabello y las uñas de un mamífero, prevenir y/o aliviar el prurito de la piel de mamífero, regular la textura de la piel (por ejemplo, arrugas y líneas finas) y mejorar el color de la piel (por ejemplo, enrojecimiento, pecas) y cualquier combinación de los mismos.

El porcentaje (p/p) de nanopartículas magnéticas en la composición cosmética para el uso en el método cosmético de acuerdo con la invención es de entre el 0,00001 y el 50 por ciento en peso, preferentemente entre el 0,0001 y el 40 por ciento en peso y más preferentemente entre el 0,001 y el 30 por ciento en peso, preferentemente entre el 0,1 y el 20 por ciento en peso, más preferentemente del 0,2 al 10 por ciento en peso y mejor aún del 0,5 al 2 por ciento en peso, con respecto al peso total de la composición.

En una realización preferida, el método cosmético de la invención se realiza mediante la aplicación tópica de una composición que comprende nanopartículas magnéticas y al menos un agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel adicional. Se han descrito agentes cosméticamente activos y para el cuidado de la piel adecuados anteriormente en el contexto de las composiciones de la invención.

En otra realización preferida, el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, agentes conservantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hormonas, hidratantes, agentes humectantes, polímeros aniónicos, no iónicos o anfóteros y sustancias activas dermatológicas.

En otra realización, el método de la presente invención se caracteriza por la cantidad de magnetosomas utilizada durante el tratamiento cosmético. Esta cantidad de magnetosomas se relaciona con la cantidad de óxido de hierro contenida en la suspensión de cadenas de magnetosomas. Esta cantidad se estima mediante la medición de la cantidad de óxido de hierro presente en la suspensión de cadenas de magnetosomas, que se administra. Se encuentra entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 100 mg de óxido de hierro, preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 100 mg de óxido de hierro, más preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 10 mg de óxido de hierro, más preferentemente entre 0,1 y 10 mg de hierro óxido.

Después de aplicar la composición a la piel, puede dejarse sobre la piel durante un periodo de al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos o al menos aproximadamente 1 hora o durante al menos varias horas o, por ejemplo, al menos aproximadamente 12 horas.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse por vía tópica a la piel del mamífero que necesita tratamiento para uno o más signos de envejecimiento cutáneo como se ha descrito anteriormente. En una realización, las composiciones se aplican a la piel que necesita tratamiento para las líneas y arrugas y/o pérdida de elasticidad. Las composiciones pueden aplicarse a la piel que necesita dicho tratamiento de acuerdo con un régimen de tratamiento adecuado, por ejemplo, cada mes, cada semana, cada dos días, cada día, dos veces al día o similares.

Puede tratarse cualquier parte de la porción externa de la cara, el pelo y/o las uñas, por ejemplo, cara, labios, encías, área debajo de los ojos, párpados, cuero cabelludo, cuello, torso, brazos, manos, piernas, pies, uñas de las manos, uñas de los pies, cabello, pestañas, cejas, etc. La composición puede aplicarse con los dedos o con un utensilio o dispositivo (por ejemplo, almohadilla, bola de algodón, lápiz aplicador, aplicador pulverizador, aplicador dental y similares).

Otro enfoque para garantizar una exposición continua de la piel a al menos un nivel mínimo de las composiciones beneficiosas de la invención es aplicar la composición en un parche, por ejemplo, a tejidos seleccionados tales como la cara. Un enfoque de este tipo es en particular útil para áreas de piel problemáticas que necesitan un tratamiento más intensivo (por ejemplo, una herida, área facial de patas de gallo, líneas de expresión, área bajo los ojos, en las encías y similares). El parche puede ser oclusivo, semioclusivo o no oclusivo y puede ser adhesivo o no adhesivo. La composición puede estar contenida dentro del parche o aplicarse a la piel antes de la aplicación del parche. En una aplicación típica el parche se deja preferentemente sobre la piel durante un periodo de al menos aproximadamente 5 minutos o al menos aproximadamente 15 minutos o al menos aproximadamente 30 minutos o al menos aproximadamente 1 hora o por la noche como una forma de terapia nocturna.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de otros estados de necesidad asociados a la piel. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de la hiperpigmentación postinflamatoria, para la reducción del tamaño de los poros, para la reducción de la producción de sebo y para la mitigación de cicatrices. En ciertas otras realizaciones, las

composiciones de la presente invención pueden aplicarse de manera simultánea con o varias horas después de un exfoliante mecánico o físico tal como un tratamiento de microdermoabrasión o con un exfoliante químico o agente queratolítico tal como el ácido salicílico. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa u otro tejido tal como el tejido vaginal, oral u ocular. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a heridas leves o sitios postquirúrgicos para facilitar la cicatrización, a picaduras de insectos, a hiedra venenosa o afecciones de la piel similares o en general para mitigar el picor.

Métodos terapéuticos

Puesto que los magnetosomas regulan los niveles de expresión de genes implicados en el proceso de queratinización de la piel, las posibles aplicaciones terapéuticas de este principio activo pueden dirigirse a aliviar los síntomas de trastornos de la piel que implican un proceso de queratinización anormal, específicamente aquellos en los que hay un aumento significativo en las poblaciones de queratinocitos epidérmicos diferenciadas o envejecidos que forman las capas más externas de la piel (capas espinosa y granular), lo que también se conoce como hiperqueratosis.

De este modo, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso en un método para el tratamiento de una enfermedad que se asocia a un aumento de la proliferación o acumulación de queratinocitos de diferenciación o de una enfermedad que requiere un aumento del número/proliferación de progenitores de queratinocitos o para la cicatrización de heridas, en el que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma y en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una nanopartícula magnética para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que se asocia a un aumento de la proliferación o acumulación de queratinocitos de diferenciación o de una enfermedad que requiere un aumento del número/proliferación de progenitores de queratinocitos o para la cicatrización de heridas, en el que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma y en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad que se asocia a un aumento de la proliferación o acumulación de queratinocitos de diferenciación, de una enfermedad que requiere un aumento del número/proliferación de progenitores de queratinocitos o para la cicatrización de heridas en un sujeto que lo necesite que comprende la administración a dicho sujeto de una nanopartícula magnética, en el que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma y en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

Las nanopartículas magnéticas adecuadas que forman parte de magnetosomas para su uso en el método terapéutico de la invención incluyen nanopartículas formadas por cualquier material tal como se ha descrito anteriormente en el contexto de las composiciones cosméticas de la invención.

En realizaciones específicas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención es de 20 nm a 150 nm de diámetro. Sin embargo, también puede ser posible producir partículas más pequeñas y más grandes. En realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas producidas es 25 nm a 50 nm de diámetro, por ejemplo, partículas que tienen un tamaño de 25-30 nm, 30-35 nm, 35-40 nm, 40-45 nm o 45-50 nm. En otras realizaciones preferidas, el tamaño de las nanopartículas magnéticas es superior a 50 nm de diámetro, por ejemplo, al menos 52 nm, al menos 55 nm, al menos 60 nm, al menos 65 nm o al menos 70 nm.

Los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico. En una realización preferida, el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica. En otra realización más, las bacterias magnetotácticas se seleccionan entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibriones anaeróbicos MV-1, MV-2 y MV-4.

En una realización preferida, la composición que comprende nanopartículas magnéticas se usa para el tratamiento del eccema, en particular cuando esto va acompañado de hiperqueratinización de áreas de piel.

En otra realización, las composiciones que comprenden nanopartículas magnéticas son útiles para el tratamiento de la ictiosis. En particular, puesto que las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención conducen a una reducción de los niveles de filagrina y en vista de la presencia de filagrina anormal que provoca ictiosis vulgar, las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención son útiles en el tratamiento de la ictiosis vulgar. Además, puesto que la administración tópica de las nanopartículas magnéticas da como resultado una reducción de la expresión de queratina 1 y queratina 10 y, en vista del hecho de que las enfermedades ictiosis epidermolítica e ictiosis queratinopática se asocian a la presencia de queratina 1 y queratina 10 anormal en las capas más externas de la piel, las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención también son particularmente útiles en el

tratamiento de las enfermedades ictiosis epidermolítica e ictiosis queratinopática. Además, puesto que la administración tópica de las nanopartículas magnéticas da como resultado una reducción de la expresión de queratina 1 y, en vista del hecho de que la Ictiosis hystrix se asocia a la presencia de queratina 1 anormal en las capas más externas de la piel, las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención también son particularmente útiles en el tratamiento de la ictiosis hystrix.

En otra realización, las nanopartículas magnéticas se usan para el tratamiento de la hiperqueratosis y, en particular, de queratodermias palmoplantares, incluyendo hiperqueratosis focal acral (queratodermia de inicio tardío) e hiperqueratosis plantar, hiperqueratosis papuloescamosa incluyendo queratodermia inducida por fármacos, paraqueratosis granular (o paraqueratosis granular axilar) o queratosis punteada de los pliegues palmares, hiperqueratosis folicular (o frinodermia) (ya que esta enfermedad es causada por la sobreproducción de queratina dentro de los folículos pilosos con folículos tapados llenos de proteínas, sebo, restos e inflamación asociada como resultado, las nanopartículas magnéticas ayudarían a destapar los folículos afectados) e hiperqueratosis del pezón y la areola.

El término "hiperqueratosis folicular" se usa en el presente documento indistintamente con el término frinodermia y se usa para referirse a una afección hereditaria leve común.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la psoriasis en placa.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la rosácea papulopustular. La rosácea papulopustular es uno de los principales tipos de rosácea (que es un tipo de dermatosis) y puede confundirse fácilmente con el acné ya que se caracteriza por la presencia de lesiones de tipo pápula y pústula con un aspecto rojo. No existe una cura para la rosácea y los tratamientos actuales tienen por objeto mantener la enfermedad bajo control. Su evolución depende en gran medida de las características específicas de la piel de cada individuo. Debido a todos estos factores la clave para minimizar los síntomas de la rosácea es mantener un tratamiento tópico y/u oral constante. En individuos con rosácea papulopustular, sería útil para mantener las pápulas y pústulas al mínimo incluso tratando de prevenir su desarrollo, lo que podría conseguirse con la aplicación tópica de nanopartículas magnéticas.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de trastornos en la proliferación de queratinocitos de las capas más externas de la piel que conducen a tumores benignos o malignos hiperqueratinizados, incluyendo, queratosis actínica (puesto que las poblaciones de queratinocitos diferenciados -los que expresan Queratina 1, 10 y filagrina- es la población de células principal que aparece en las lesiones de la queratosis actínica, las nanopartículas magnéticas pueden ayudar en estos casos debido a su capacidad para favorecer la población de queratinocitos basales mediante la promoción de la expresión de Queratina 19, reduciendo de este modo la hiperqueratinización de la piel en estas áreas y reduciendo al mínimo el riesgo de desarrollar un carcinoma), carcinoma de células escamosas y queratodermia paraneoplásica.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de trastornos de la pigmentación de la piel y, en particular, melasma.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento del acné. Puesto que la queratinización es uno de los factores agravantes que subyace a los trastornos de acné, sobre todo dado que contribuye a la obstrucción de los poros afectadas por el acné, la capacidad de las nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención para detener una queratinización excesiva de la piel hace que sean agentes adecuados para el tratamiento del acné. En particular, el tratamiento tópico complementario con cremas o lociones que contengan nanopartículas magnéticas de acuerdo con la invención ayudaría a mejorar estas afecciones de la piel desde el interior mediante la prevención de una producción excesiva de queratina normal o aberrante en lugar de simplemente tratar de disolver las capas cornificadas engrosadas usando productos químicos (es decir, urea, ácido salicílico, α -hidroxiácidos, etc.) o tratamientos enzimáticos (es decir, proteolíticos) desde el exterior. Las nanopartículas magnéticas pueden usarse en combinación con ciertas vitaminas (tales como vitamina A o retinoides tópicos y/u orales, vitamina E, vitaminas del complejo B y/o vitamina C) y lípidos tópicos ricos en ácidos grasos esenciales (tales como vitamina F, compuesta por ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos omega 6) con el fin de mejorar el resultado del régimen general.

En otra realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de cualquier afección de la piel donde exista una falta o tasa más lenta de renovación de la piel debido al empobrecimiento de poblaciones de células madre epidérmicas, pero donde exista una necesidad de evitar cualquier tipo de queratinización excesiva resultado de la estimulación de células madre.

En otra realización, los métodos terapéuticos de la invención comprenden el tratamiento de heridas puesto que los magnetosomas aumentarían la regeneración de la piel evitando la queratinización y/o cicatrización excesiva.

El término "herida" utilizado en el presente contexto significa cualquier herida (véase a continuación para una clasificación de las heridas) y en cualquier fase particular del proceso de cicatrización, incluyendo la fase anterior a

que hubiera comenzado cualquier cicatrización o incluso anterior a que se produzca una herida específica, tal como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico). Las heridas se clasifican normalmente en una de cuatro fases dependiendo de la profundidad de la herida. Por tanto, las heridas de fase I son aquellas limitadas al epitelio, las heridas de fase II son aquellas que se extienden a la dermis, las heridas de fase III son aquellas que se extienden al tejido subcutáneo y las heridas de fase IV son aquellas en las que está expuesto el hueso.

Los ejemplos de heridas que pueden prevenirse y/o tratarse de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, heridas abiertas y heridas cerradas. Las heridas abiertas que pueden tratarse con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, quemaduras causadas por frío o calor, incisiones, úlceras, laceraciones, abrasiones, acné, heridas por mordedura, pinchazos o heridas por arma de fuego, o heridas cerradas, tales como contusiones o hematomas, lesiones de los vasos sanguíneos y linfáticos, tales como la enfermedad de Buerger, el linfedema y la úlcera de la pierna, las heridas posteriores a cirugía tales como heridas después de un trasplante de piel y heridas suturadas, úlcera de decúbito, úlcera de decúbito, úlcera diabética, úlceras postherpéticas y lesiones por irradiación. Las heridas cerradas que pueden tratarse con las composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, contusiones o hematomas.

También pueden tratarse de acuerdo con la presente invención heridas asépticas, heridas contusas, heridas incisivas, heridas laceradas, heridas no penetrantes (es decir, heridas en las que no existe discontinuidad de la piel, pero existe lesión en las estructuras subyacentes), heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas punzantes, heridas sépticas, heridas subcutáneas, etc. Son ejemplos de llagas las úlceras de decúbito, aftas, úlceras de cromo, úlceras frías, úlceras por presión, etc. Son ejemplos de úlceras, por ejemplo, úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquémica hipertensiva, úlcera de estasis, úlcera de la pierna (úlcera venosa), úlcera sublingual, úlcera submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical y úlcera venérea, por ejemplo, causada por gonorrea (incluyendo uretritis, endocervicitis y proctitis). Las afecciones relacionadas con heridas o llagas que pueden tratarse con éxito de acuerdo con la invención son quemaduras, carbunco, tétanos, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipelas, sicosis de la barba, foliculitis, impétigo contagioso o impétigo bulloso, etc. Con frecuencia existe una superposición entre el uso de los términos "herida" y "úlcera" y "herida" y "llaga" y, además, los términos se usan con frecuencia aleatoriamente. Por tanto, como se ha mencionado anteriormente, en el presente contexto, el término "herida" incluye los términos "úlcera", "lesión", "llaga" e "infarto" y los términos se utilizan indistintamente a menos que se indique lo contrario.

Los tipos de heridas que se han de tratar de acuerdo con la invención también incluyen i) heridas generales, tales como, por ejemplo, heridas por cirugía, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y ampollas; ii) heridas específicas de la cavidad oral, tales como, por ejemplo, heridas después de extracciones, heridas endodónticas especialmente en relación con el tratamiento de quistes y abscesos, úlceras y lesiones bacterianas, víricas o autoinmunitarias, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides; úlceras herpéticas, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerativa necrosante aguda y síndrome de boca ardiente son ejemplos específicos; y iii) heridas en la piel, tales como, por ejemplo, neoplasias, quemaduras (por ejemplo, quemaduras químicas o térmicas), lesiones (bacterianas, víricas, autoinmunitarias), heridas por mordedura e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar las heridas es como i) pérdida pequeña de tejido debido a incisiones quirúrgicas, abrasiones menores y heridas por mordedura menores o como ii) pérdida significativa de tejido. Este último grupo incluye úlceras isquémicas, úlceras por presión, fístulas, laceraciones, heridas por mordedura graves, quemaduras térmicas y heridas en sitio donante (en tejidos blandos y duros) e infartos.

Otro tipo de heridas que puede tratarse de acuerdo con la invención incluye las heridas del pie diabético, causadas por la enfermedad de las arterias que irrigan el pie y, con frecuencia, complicada por daño nervioso periférico e infección, que pueden producir lesiones, úlceras y atrofia de la piel y gangrena.

Otro tipo adicional de las heridas que pueden tratarse mediante la presente invención son heridas de úlceras varicosas, que son un tipo de úlcera venosa caracterizada por la pérdida de la continuidad de la piel en una región con afecciones varicosas que pueden aparecer después de un traumatismo simple.

En una realización preferida la composición de la invención se usa para el tratamiento de una herida en la que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en una herida aséptica, una herida contusa, una herida incisa, una herida lacerada, una herida no penetrante, una herida abierta, una herida penetrante, una herida perforante, una herida por punción, una herida séptica, una herida subcutánea, una úlcera isquémica, una úlcera de decúbito, una fístula, una herida por mordedura, una herida por quemadura térmica, una herida del pie diabético y una herida de sitio donante.

En otra realización preferida, el extracto o la composición farmacéutica de la invención se usan para la cicatrización de una herida en la que la herida se selecciona entre el grupo que consiste en una herida aséptica, una herida contusa, una herida incisa, una herida lacerada, una herida no penetrante, una herida abierta, una herida penetrante, una herida perforante, una herida por punción, una herida séptica, una herida subcutánea, una úlcera isquémica, una úlcera por presión, una fístula, una herida por mordedura, una herida por quemadura térmica, una herida de sitio donante, una herida del pie diabético y una herida de úlcera varicosa.

Como se usa en la invención presente “cicatrización” de una herida se refiere al proceso fisiológico en el que el área herida (dañada) vuelve a su estado normal. Si se refiere a una herida abierta, la cicatrización se refiere al proceso por el cual la piel o mucosa forma de nuevo una barrera continua por medio del aumento de tejido conectivo y de las células epiteliales. El experto en la materia apreciará que, después de la cicatrización, el área herida puede comprender tejido cicatricial que no es idéntico al tejido circundante. El uso de las composiciones del extracto de la invención puede prevenir o reducir la formación de cicatriz o reducir el aspecto desagradable del tejido cicatricial formado durante el proceso de cicatrización.

En algunas realizaciones, la composición terapéutica puede añadirse a apósitos de capa de contacto adecuados, incluyendo, por ejemplo, láminas delgadas, no adherentes, colocadas en un área para proteger el tejido de, por ejemplo, el contacto directo con otros agentes o apósitos aplicados al sitio de tratamiento. En algunas realizaciones, las capas de contacto pueden implementarse para ajustarse a la forma del área del sitio de tratamiento de la piel y son porosas para permitir que la composición de aumento de la piel pase a su través para su absorción en el sitio de tratamiento de la piel.

Vendas elásticas: los vendajes elásticos adecuados pueden incluir apósitos que se estiren y se ajusten a los contornos del cuerpo. En cierta realización, la composición de tejido puede incluir, por ejemplo, algodón, poliéster, rayón o nylon. En ciertas otras realizaciones, la venda elástica puede, por ejemplo, proporcionar absorción como una segunda capa o apósito, para mantener una cubierta en su lugar, para aplicar presión o para amortiguar un sitio de tratamiento.

Espumas: los apósitos de espuma adecuados pueden incluir láminas y otras formas de soluciones de polímeros (incluyendo poliuretano) espumadas con células pequeñas y abiertas capaces de contener la solución líquida de la composición de aumento de la piel. Las espumas de ejemplo pueden estar, por ejemplo, impregnadas o en capas en combinación con otros materiales. En cierta realización, la capacidad de absorción puede ajustarse basándose en el espesor y la composición de la espuma. En ciertas otras realizaciones, el área en contacto con el sitio de tratamiento puede ser no adhesiva para facilitar su extracción. En otra realización más, la espuma puede utilizarse en combinación con un borde adhesivo y/o un recubrimiento pelicular transparente que puede servir como una barrera antiinfecciosa.

Apósitos de gasas no tejida: los apósitos de gasa y los apósitos tejidos adecuados pueden incluir, esponjas tejidas en seco o no tejidas y envolturas con diferentes grados de absorbencia. La composición de la tela de ejemplo puede incluir algodón, poliéster o rayón. En ciertas realizaciones, las gasas y apósitos no tejidos pueden estar disponibles estériles o no estériles a granel y con o sin un borde adhesivo. Pueden usarse apósitos de gasa y apósitos tejidos de ejemplo para la liberación moderada a lenta de la composición de aumento de la piel y cubrir una diversidad de sitios de tratamiento de la herida.

Hidrogeles (amorfos): los apósitos de hidrogel amorfos adecuados pueden incluir formulaciones de agua, polímeros y otros ingredientes sin forma, diseñados para donar humedad y para mantener un entorno de cicatrización húmedo y/o para rehidratar el sitio de tratamiento de la piel, liberando simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de aumento de la piel. En algunas realizaciones, pueden usarse hidrogeles en combinación con una cubierta de apósito secundario.

Apósitos impregnados de hidrogel: los apósitos impregnados de hidrogel adecuados pueden incluir gasas y esponjas no tejidas, cuerdas y tiras saturadas con un hidrogel amorfo. Los hidrogeles amorfos pueden incluir, por ejemplo, formulaciones de agua, polímeros y otros ingredientes sin forma, diseñados para donar humedad a un sitio de tratamiento seco y para mantener un entorno de cicatrización húmedo, liberando simultáneamente una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de aumento de la piel.

Láminas de hidrogel: las láminas de hidrogel adecuadas pueden incluir, por ejemplo, redes tridimensionales de polímeros hidrófilos reticulados que son insolubles en agua e interactúan con soluciones acuosas hinchándose. Los hidrogeles de ejemplo son altamente conformables y permeables y pueden liberar cantidades variables de la composición de aumento de la piel dependiendo de su composición. En algunas realizaciones, el hidrogel no es adhesivo frente al sitio de tratamiento de la piel o se trata para una retirada fácil. La tasa de liberación de la composición de aumento de la piel desde el hidrogel puede ajustarse dependiendo de la afinidad química del hidrogel por la composición. Generalmente, la composición liberada proporciona una cantidad de cada agente activo en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/cm² a aproximadamente 10 mg/cm² de piel tratada.

Composiciones cosméticas dirigidas en magnetosomas y usos de las mismas

Los magnetosomas pueden incorporar un agente cosméticamente activo. Cuando los magnetosomas se exponen a un campo magnético, se genera calor que da como resultado la liberación del agente cosméticamente activo desde los magnetosomas. Por tanto, en otro aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética o para el cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable en la que los magnetosomas contienen una cantidad eficaz de al menos un agente cosméticamente activo que se une a los magnetosomas o se incorpora en los magnetosomas, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo

magnetotáctico.

En una realización, el agente cosméticamente activo puede incorporarse en los magnetosomas. Los magnetosomas que comprenden un agente cosméticamente activo incorporado dentro de los magnetosomas pueden obtenerse por lipidización de nanopartículas magnéticas en presencia del componente activo, conduciendo a la incorporación del componente activo dentro de la bicapa lipídica. Un análisis general de las técnicas para la preparación de liposomas y de liposomas de encapsulación de medicación puede encontrarse en la Pat. de los EE.UU. N.º 4.224.179 (Schneider). Véase, también, Mayer et al., *Chemistry and Physics of Lipids*, 40: 333-345 (1986). Véase, también, la Pat. de los EE.UU. N.º 6.083.539 para la encapsulación de una composición de polvo seco de agente activo. Para la incorporación de agentes activos en nanopartículas, véase, por ejemplo, M. M. de Villiers et al. (editores), *Nanotechnology in Drug Delivery*, (2009) American Associate of Pharmaceutical Scientists. Para la incorporación de agentes activos en micelas, véase, por ejemplo, D.R. Lu y S. Oie, *Celular Drug Delivery: Principles and Practice*, (2004) Humana Press Inc. Totowa, NJ. La relipidización puede realizarse usando cualquier mezcla de lípidos definida o cualquier mezcla de fosfolípidos. En una realización preferida, los magnetosomas se lipidian usando una mezcla de fosfolípidos como se ha definido anteriormente en el contexto de las composiciones cosméticas de la invención.

En otra realización, el agente cosméticamente activo puede conjugarse con, asociarse a o embeberse en las nanopartículas magnéticas o los magnetosomas. Las técnicas de conjugación generalmente dan como resultado la formación de uno o más enlaces covalentes entre el agente cosméticamente activo y el magnetosoma mientras que las técnicas de asociación generalmente utilizan uno o más de interacciones hidrófobas, electrostáticas o de Van der Waals. En otra realización, el agente cosméticamente activo está embebido en la nanopartícula magnética o en el magnetosoma.

Puede usarse una diversidad de técnicas para conjugar o asociar un agente cosméticamente activo a un magnetosoma. Por ejemplo, cuando el agente cosméticamente activo es un péptido o polipéptido, el péptido se conjuga con las partículas magnéticas usando técnicas conocidas en la técnica tales como cicloadición de azida/alquino [3+2] catalizada por Cu "Química Clic" como se describe por Rostovtsev et al. (2002) *Angew. Chem. Int. Ed.* 41: 2596-2599 y Tomoe et al. (2002) *J. Org. Chem.* 67: 3057-3064; Química Clic sin Cu de azida/DIFO (Ciclooctina difluorada) como se describe por Baskin et al. (2007) *PNAS*. Vol 104, N.º 43: 167393-16797; "Reacción de Staudinger" de azida/fosfina como se describe por Lin et al. (2005) *J. Am. Chem. Soc.* 127: 2686-2695; "Reacción de Staudinger modificada" de azida/triarilfosfina como se describe por Saxon y Bertozzi (2000) 17 de marzo *Science* 287 (5460): 2007-10; y reacciones de metátesis cruzadas de olefinas catalizadas como se describen por Casey (2006) *J. de Chem. Edu.* Vol. 83, N.º 2: 192-195, Lynn et al. (2000) *J. Am. Chem. Soc.* 122: 6601-6609 y Chen et al. (2003) *Progress in Chemistry* 15: 401-408.

Cuando el agente cosméticamente activo es un compuesto de bajo peso molecular o una molécula pequeña, puede utilizarse una diversidad de técnicas para conjugar el compuesto de bajo peso molecular o molécula pequeña con una nanopartícula magnética como se describe en el presente documento, por ejemplo, química Clic como se describe en Loh et al., *Chem Commun* (Camb), Nov de 2010 28; 46 (44): 8407-9. Epub 7 de octubre de 2010. Véase también, Thomson S., *Methods Mol Med.*, (2004); 94: 255-65, que describe la conjugación de restos carboxilo, hidroxilo y amina de molécula pequeña con restos amina y sulfhidrilo en proteínas.

También existen métodos disponibles en la técnica para conjugar agentes cosméticamente activos con magnetosomas. Véase, por ejemplo, G. Gregoriadis (editor), *Liposome Technology Third Edition, Volume II Entrapment of Drugs and Other materials into Liposomes*, (2007), Informa Healthcare, Nueva York, NY, que describe técnicas para el acoplamiento de péptidos a la superficie de liposomas. Para la unión covalente de proteínas, a liposomas véase, New, R.C.C., *Liposomes: A Practical Approach*, (1990) Oxford University Press Inc., N.Y., en las páginas 163-182.

En una realización, el agente cosméticamente activo se selecciona entre el grupo que consiste en agentes antiacné, agentes de control de brillos, agentes antiinflamatorios, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, agentes tensioactivos, hidratantes, vitaminas, potenciadores de energía, emolientes, lubricantes, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, agentes anticallusos, nucleótidos, alantoína, betaina, ácido maslínico, ácido ursólico, factores de crecimiento, oligo o polisacáridos, aminoácidos, péptidos, glicerina, retinol, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, un extracto de Aloe Vera, peróxido de benzoilo, piritona de cinc y agentes para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.

Los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico. En otra realización, el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica. En otra realización más, la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibriones anaeróbicos MV-1, MV-2 y MV-4. En una realización, las nanopartículas magnéticas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a aproximadamente 120 nm. En otra realización más, la composición cosmética o para el cuidado de la piel contiene un porcentaje (p/p) de magnetosomas de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente el 0,001 %.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de la composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con la invención y la aplicación de un campo magnético en condiciones adecuadas para la liberación del agente cosméticamente activo desde los magnetosomas.

5 En una realización, el campo magnético alternativo aplicado durante el tratamiento se caracteriza por una frecuencia comprendida entre aproximadamente 50 kHz y aproximadamente 1000 kHz, preferentemente entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 500 kHz, más preferentemente entre aproximadamente 100 kHz y aproximadamente 200 kHz. En otra realización, el campo magnético se caracteriza por una intensidad que se
10 extiende entre aproximadamente 0,1 mT y aproximadamente 200 mT, preferentemente entre aproximadamente 1 mT y aproximadamente 100 mT, más preferentemente entre aproximadamente 10 mT y aproximadamente 60 mT, normalmente entre aproximadamente 10 mT y aproximadamente 50 mT. En otra realización, se aplica el campo magnético durante un periodo de tiempo que varía entre 1 segundo y 6 horas.

15 El valor máximo de la intensidad de campo magnético se determina por el valor al que se convierte en tóxico para el organismo (es decir, esencialmente cuando se genera corrientes de Foucault) o en el que el aumento de temperatura da como resultado la inactivación del agente cosméticamente activo. Es posible que puedan usarse campos magnéticos de intensidades superiores a 200 mT si se demuestra que son no tóxicos.

20 En otra realización, el método de la presente invención se caracteriza por la frecuencia del campo magnético que se aplica. En una realización preferida, la frecuencia de un campo magnético está entre 50 y 1000 kHz.

En otra realización, el método de la presente invención se caracteriza por la longitud de tiempo durante la cual se aplica el campo magnético. Esta longitud de tiempo puede estar entre aproximadamente 1 segundo y
25 aproximadamente 6 horas, preferentemente entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 1 hora, preferentemente entre 0,5 y 30 minutos, mucho más preferentemente entre 1 minuto y 30 minutos.

Aspectos adicionales de la invención

30 1. Una composición cosmética o para el cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable.

2. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 1, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

35 3. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 2, en la que el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica.

4. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 3, en la que la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibrios anaeróbicos MV1, MV-2 y MV-4.

45 5. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 4, en la que las nanopartículas magnéticas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a aproximadamente 120 nm

6. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 5, en la que el porcentaje (p/p) de magnetosomas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente
50 el 0,001 %.

7. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 6, que comprende adicionalmente al menos un agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel adicional.

55 8. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 7, en la que el agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel se selecciona entre el grupo que consiste en un agente antiacné, un agente de control de los brillos, un agente antiinflamatorio (no inhibidor de NFκB), un filtro solar, un fotoprotector, un antioxidante, un agente queratolítico, un tensioactivo, un hidratante, una vitamina, un potenciador de la energía, un emoliente, un lubricante, un agente antitranspirante, un astringente, un desodorante, un agente anticalluso, un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel, un nucleótido, una hormona, alantoína, betaína, ácido maslínico, ácido ursólico, un factor de crecimiento, un oligosacárido, un polisacárido, un aminoácido,
60 un péptido, glicerina, retinol, un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido, un extracto de *Aloe Vera*, peróxido de benzoílo, piritiona de cinc y un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.

65 9. La composición cosmética de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 8, en la que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB,

agentes tixotrópicos, antioxidantes, agentes conservantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hidratantes, agentes humectantes, polímeros aniónicos, no iónicos o anfóteros.

- 5 10. Un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto, que comprende la administración tópica a dicho sujeto de una composición que comprende nanopartículas magnéticas, en el que las nanopartículas no se han colocado en un campo magnético antes de la administración y/o en el que las nanopartículas no se someten a un campo magnético después de la aplicación.
- 10 11. Un método cosmético de acuerdo con el aspecto 10 para la prevención o el tratamiento del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, la acumulación de lipofusina o trastornos de pigmentación de la piel.
12. El método cosmético de acuerdo con los aspectos 10 o 11, en el que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma.
- 15 13. El método cosmético de acuerdo con el aspecto 12, en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.
14. El método cosmético de acuerdo con el aspecto 13, en el que el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica.
- 20 15. El método cosmético de acuerdo con el aspecto 14, en el que la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibrones anaeróbicos MV-1, MV-2 y MV-4.
- 25 16. El método cosmético de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 15, en el que las partículas magnéticas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a 120 nm.
- 30 17. El método cosmético de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 16, en el que el porcentaje (p/p) de partículas magnéticas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente el 0,001 %).
18. El método cosmético de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 17, en el que la composición que comprende partículas magnéticas comprende además al menos un agente para el cuidado de la piel adicional.
- 35 19. El método cosmético de acuerdo con el aspecto 18, en el que el agente para el cuidado de la piel adicional se selecciona entre el grupo que consiste en vitamina A, vitamina E y colágeno.
20. El método cosmético de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 19, en el que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, agentes conservantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hormonas, hidratantes, agentes humectantes, tensioactivos aniónicos, polímeros no iónicos o anfóteros y sustancias activas dermatológicas.
- 40 21. Una composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se asocia a una disminución de la proliferación de queratinocitos, de una enfermedad que requiere la proliferación aumentada de queratinocitos o para la cicatrización de heridas.
- 45 22. Una composición de acuerdo con la reivindicación 21, en la que la enfermedad que requiere la proliferación aumentada de queratinocitos se selecciona entre el grupo que consiste en eccema, ictiosis, hiperqueratosis, psoriasis en placa, rosácea papulopustular, tumores hiperqueratinizados, melasma y acné.
- 50 23. La composición para su uso de acuerdo con los aspectos 21 o 22, en la que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma.
- 55 24. La composición para su uso de acuerdo con el aspecto 23, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.
25. La composición para su uso de acuerdo con el aspecto 24, en la que el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica.
- 60 26. La composición para su uso de acuerdo con el aspecto 25, en la que la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibrones anaeróbicos MV-1, MV-2 y MV-4.
- 65 27. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos 22 a 26, en la que las nanopartículas

magnéticas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a 120 nm.

28. La composición para su uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos 22 a 27, en la que el porcentaje (p/p) de partículas magnéticas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente el 0,001 %).

29. Una composición cosmética o para el cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable, en la que los magnetosomas contienen una cantidad eficaz de al menos un agente cosméticamente activo que se une a los magnetosomas o se incorpora en los magnetosomas.

30. Una composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 29, en la que el agente cosméticamente activo se selecciona entre el grupo que consiste en un agente antiacné, un agente de control de los brillos, un agente antiinflamatorio (no inhibidor de NFκB), un filtro solar, un fotoprotector, un antioxidante, un agente queratolítico, un tensioactivo, un hidratante, una vitamina, un potenciador de la energía, un emoliente, un lubricante, un agente antitranspirante, un astringente, un desodorante, un agente anticalluso, un agente para el acondicionador del cabello y/o de la piel, un nucleótido, alantoína, betaina, ácido maslínico, ácido ursólico, factores de crecimiento, un oligosacárido, un polisacárido, un aminoácido, un péptido, glicerina, retinol, un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido, un extracto de Aloe Vera, peróxido de benzoilo, piritona de cinc y un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.

31. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 30, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.

32. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 31, en la que el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica.

33. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con el aspecto 32, en la que la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibriones anaeróbicos MV1, MV-2 y MV-4.

34. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 30 a 33, en la que las nanopartículas magnéticas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a aproximadamente 120 nm

35. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 30 a 34, en la que el porcentaje (p/p) de magnetosomas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente el 0,001 %.

36. Un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de la composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de los aspectos 29 a 35 y la aplicación de un campo magnético en condiciones adecuadas para la liberación del agente cosméticamente activo desde los magnetosomas.

37. Un método cosmético de acuerdo con el aspecto 36, en el que la amplitud del campo magnético se extiende entre aproximadamente 0,1 y 200 mT.

38. Un método cosmético de acuerdo con los aspectos 36 o 37, en el que la frecuencia de un campo magnético está entre 50 y 1000 kHz.

39. Un método cosmético de acuerdo con cualquiera de los aspectos 36 a 38, en el que el campo magnético se aplica durante un periodo de tiempo que varía entre 1 segundo y 6 horas.

La invención se describe en el presente documento por medio de los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo celular y condiciones de cultivo y ensayo

Queratinocitos epidérmicos humanos normales enriquecidos en queratinocitos proliferativos (KSC) aislados de una otoplastia en una donante de sexo femenino de 8 años de edad, utilizados en el segundo pase.

Las células se cultivaron a 37 °C y CO₂ al 5 % en queratinocitos-SFM complementado con Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) 0,25 ng/ml, extracto de pituitaria (PE) 25 µg/ml y gentamicina 25 µg/ml. Las células se sometieron

a ensayo en queratinocitos-SFM complementado con gentamicina 25 µg/ml.

Aislamiento de magnetosomas de *Magnetospirillum gryphiswaldense* (cepa MSR-1)

- 5 Los magnetosomas se aislaron esencialmente como se describe en la patente de los EE.UU. 6.251.365 B1.

Ensayo de citotoxicidad

- 10 Se incubaron 10000 KSC/pocillo, utilizados en el 3º pase, durante 48 h en medio de ensayo. Después del tratamiento, las células se incubaron con MTT (sal de tetrazolio) reducida en cristales de formazán de color azul mediante succinato deshidrogenasa (enzima mitocondrial). Esta transformación es proporcional a la actividad de la enzima. Después de la disociación celular, los cristales de formazán se disolvieron en DMSO. La densidad óptica (DO) de los extractos a 540 nm, que es proporcional al número de células vivas y a su actividad metabólica, se registró con un lector de microplacas (Versamax, Molecular Devices).

Cultivo y tratamiento

- 20 Se sembraron queratinocitos y se cultivaron en medio de cultivo durante 24 horas y después el medio de cultivo se reemplazó por medio de ensayo durante 24 horas. El medio después se reemplazó por medio de ensayo que contenía o no (control) el compuesto de ensayo y las células se incubaron durante 48 horas. Todas las condiciones experimentales se realizaron en n = 3. Después de 48 horas de tiempo total de incubación, los sobrenadantes se recogieron y se congelaron a -80 °C para el posible futuro análisis y las células se lavaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente a -80 °C.

25 Análisis diferencial de expresión

- La expresión de marcadores se analizó usando el método de RT-qPCR en ARNm extraído de monocapas de células para cada tratamiento (antes de la extracción de ARN las réplicas se agruparon). El análisis de la expresión génica se realizó en n = 2 usando una matriz de PCR personalizada dedicada ("mQPA HNHEK--AX111214") dedicada a la investigación y adaptada al formato de "detección" (matriz de qPCR marcadora o "mQPA").

Transcripción inversa

- 35 Se extrajo ARN total de cada muestra usando TriPure Isolation Reagent® de acuerdo con las instrucciones del proveedor. La cantidad y la calidad del ARN se evaluaron usando un bioanalizador de laboratorio en un chip (Agilent Technologies). Se eliminaron las trazas de contaminantes potenciales de ADN genómico usando el sistema sin ADN (Ambion). La transcripción inversa de ARNm se realizó en presencia de oligo(dT) y transcriptasa inversa Superscript II. La cuantificación de ADNc se realizó usando Nanovuc (GE Healthcare) y ajuste de ADNc.

40 PCR cuantitativa

- Las PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se realizaron usando el sistema «LightCycler-ID®» (Roche Molecular System Inc.) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Este sistema permite PCR rápidas y potentes, después de determinar las condiciones de análisis de los cebadores de ensayo. La mezcla de reacción (10 µl finales) se añadió como se indica a continuación:

- 2,5 µl de ADNc,
- cebadores directos e inversos,
- mezcla de reactivos que contiene ADN polimerasa Taq, SYBR Green I y MgCl₂.

- 50 La incorporación de fluorescencia en el ADN amplificado se midió continuamente durante los ciclos de PCR. Esto dio como resultado una representación de "intensidad de fluorescencia" frente a "ciclo de PCR", que permite la evaluación de un valor de expresión relativa (ER) para cada marcador. El valor seleccionado para el cálculo de la ER es el "punto de salida" (Ct) de la curva de fluorescencia. Para un marcador considerado, el más alto es el número de ciclo; el más bajo es la cantidad de ARNm. El valor de ER se expresó en unidades arbitrarias (UA) de acuerdo con la fórmula:

$$(1/2^{\text{número de ciclos}}) \times 10^6$$

- 60 Para una interpretación normalizada, se usa la siguiente tabla

Expresión relativa (% de control)	Clasificación de los efectos
>300 %	Estimulación fuerte
> 200 % y <300 %	Estimulación
>150 % y <200 %	Estimulación leve, a confirmar
>50 % y <65 %	Inhibición moderada, a confirmar
>30 % y <50 %	Inhibición
<30 %	Inhibición fuerte

EJEMPLO 1

5 Ensayo de citotoxicidad

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

	Control		Magnetosomas (unidad: µg/ml) Solución madre: 2 mg/ml en HEPES 10 mM, EDTA 1 mM							
			0,09	0,27	0,82	2,5	7,4	22,2	66,7	200
Viabilidad	87	101	83	75	73	85	84	73	76	62
	99	102	84	86	80	82	83	86	81	69
	98	112	88	93	88	86	92	86	94	73
Media	100		85	85	80	84	86	83	84	68
ETM	3		2	5	4	1	3	5	5	3
Observaciones morfológicas	+		+	+	+	+	+	+/-, g	-, g	-, g

10 Tabla 2: Efecto de los magnetosomas sobre la viabilidad de los queratinocitos. +; Población normal, +/- reducción del crecimiento; -: toxicidad; 0: mortalidad celular; g: granos de compuesto; op: opacidad del compuesto; *, modificación morfológica; ag: células aglutinadas; ETM: error típico de la media (desviación típica dividida por el tamaño de la muestra al cuadrado).

15 No se observó ninguna citotoxicidad apreciable en la concentración igual o inferior a 7,4 microgramos por ml.

EJEMPLO 2

Efecto de los magnetosomas sobre el perfil de expresión génica

20 El análisis de la matriz de 64 genes reveló algunos cambios significativos en la expresión de genes específicos que regulan el envejecimiento de las células cutáneas y la piel cuando los queratinocitos humanos se trataron con magnetosomas (véase la Tabla 3).

25

mQPA H-NHEKAX111214		Control		Magnetosomas - 7,4 µg/ml				
		Ciclos	Ciclos	% de Control (ACTB)	% de Control (RPL13A)	% de Control (GAPDH)	% de Control (HK media)	
Gen constitutivo							100	
	GAPDH	17,78	17,68	117	90	100	100	
		17,73	17,92					
	RPL13A	18,07	17,97	130	100	111	111	
		18,03	17,90					
	ACTB	18,50	18,78	100	77	86	85	
		18,53	18,78					
	TNFRSF1A	24,73	24,76	105	81	90	89	
		25,01	25,44					
	VEGFA	25,64	25,38	133	102	114	113	
Factores de crecimiento		25,59	25,57					
	VEGFB	28,80	28,34	150	115	129	128	
		28,81	28,64					
	VEGFC	29,69	29,60	141	109	121	121	
		29,84	29,46					
	FGF7	27,77	28,40	81	62	69	69	
		28,01	28,51					
	EGF	29,46	30,10	94	72	80	80	
		29,56	29,66					
	FGFR1	29,87	29,93	117	90	100	100	
		29,78	29,80					
	EGFR	21,87	22,49	80	62	69	68	
		21,91	22,46					
	FGFR2	29,21	29,05	123	95	105	105	
		29,13	29,22					
	TGFA	25,51	25,54	141	109	121	121	
		25,46	25,01					
	TGFB1	27,07	27,13	127	97	108	108	
		27,52	27,28					
	CCL27	31,14	31,59	95	73	81	81	
		31,23	31,46					
Quimiocinas, citocinas,								

mQPA H-NHEKAX111214		Control	Magnetosomas - 7,4 µg/ml				
		Ciclos	Ciclos	% de Control (ACTB)	% de Control (RPL13A)	% de Control (GAPDH)	% de Control (HK media)
Receptores de citocinas	CCL20	Ligando de quimiocina (motivo C-C) 20	28,01 27,57 28,12 27,79	157	121	135	134
	CXCL1	Ligando de quimiocina (motivo C-X-C) 1 (Actividad estimulante del crecimiento del melanoma, alfa)	28,71 28,39 28,70 28,64	138	106	118	117
	CXCR2	Receptor de quimiocinas (motivo C-X-C) 2	32,47 32,50 33,11 32,87	127	98	109	108
	CCR6	Receptor de quimiocinas (motivo C-C) 6	30,30 30,02 29,96 29,96	132	101	113	112
	CCR4	Receptor de quimiocinas (motivo C-C) 4	33,10 33,01 33,74 33,32	141	108	120	120
	IL1A	Interleucina 1, alfa	21,20 21,64 21,06 21,51	88	68	76	75
	IL1B	Interleucina 1, beta	20,93 21,08 20,90 21,08	107	82	92	91
	IL8	Interleucina 8	36,69 37,44 36,91 36,59	108	83	92	92
	IL20	Interleucina 20	28,71 29,42 29,15 29,47	83	64	71	71
	TNF	Factor de necrosis tumoral (superfamilia de TNF, miembro 2)	33,53 33,78 33,59 33,96	97	75	83	83
Varios	PTGS2	Prostaglandina-endoperoxido sintasa 2 (prostaglandina G/H sintasa y ciclooxigenasa)	27,46 26,94 27,50 27,08	167	128	143	142
	CD34	Molécula CD34	32,49 33,28 33,49 33,57	84	65	72	72
	DEFB4	Defensina, beta 4	35,55 35,61 35,67 35,72	116	89	99	99
	NES	Nestina	25,61 25,70 26,23 25,69	137	105	117	117
	TFRC	Receptor de transferrina (p90, CD71)	25,88 27,40 26,03 27,38	44	34	38	38
	BCL2L1	Regulador de la apoptosis bcl-x; similar a BCL2L1 (BCL2L1)	24,00 24,01 24,05 23,95	124	95	106	106

mQPA H-NHEKAX111214		Control	Magnetosomas - 7,4 µg/ml				
			Ciclos	% de Control (ACTB)	% de Control (RPL13A)	% de Control (GAPDH)	% de Control (HK media)
Apoptosis	FOS	Homólogo de oncogén vírico de osteosarcoma murino V-fos FBJ	25,79 25,78	102	79	88	87
	BAX	Proteína X asociada a BCL2	28,58 29,18	183	140	156	156
	SIRT1	Sirtuinas (homólogo 2 de regulación información de tipo apareamiento silencioso) 1 (S. cerevisiae)	26,69 26,78	104	80	89	89
	CASP3	Caspasa 3, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis	25,53 25,44	129	99	110	110
	CDKN2A	Inhibidor de quinasa 2A dependiente de ciclina (melanoma, p16, inhibe CDK4)	27,91 28,51	136	104	116	116
	TP53	Proteína tumoral p53	26,76 26,88	132	101	113	113
Regulación de la longitud de los telómeros	CDKN2Ap14	Inhibidor de quinasa2A dependiente de ciclinas (melanoma, p16, inhibe CDK4)	n.d. n.d.	-	-	-	-
	TEP1	Proteína 1 asociada a la telomerasa	33,66 32,77	399	307	341	340
	POT1	POT1 homólogo 1 de protección de telómeros (S. pombe)	30,49 30,31	158	121	135	135
	KRT10	Queratina 10	26,20 26,42	75	58	64	64
Diferenciación de queratinocitos	KRT1	Queratina 1	27,24 27,45	50	39	43	43
	KRT15	Queratina 15	21,34 21,46	73	56	63	63
	FLG	Filagrina	25,81 26,15	75	58	64	64
	IVL	Involucrina	25,73 25,93	104	80	89	89
Proliferación de queratinocitos	MKI67	Antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal Ki-67	29,70 29,74	115	88	98	98
	KRT19	Queratina 19	27,59 27,43	335	257	287	286

mQPA H-NHEKAX111214		Control	Magnetosomas - 7.4 µg/ml				
		Ciclos	% de Control (ACTB)	% de Control (RPL13A)	% de Control (GAPDH)	% de Control (HK media)	
Interacción célula/célula o célula/matriz	CDH1	22,14	22,31	107	82	92	91
		22,53	22,69				
	CTNNA1	25,83	25,94	121	93	104	104
		26,28	26,11				
	ITGA6	24,65	24,52	131	101	112	112
		24,57	24,45				
	ITGB1	20,89	20,90	122	94	104	104
		20,88	20,83				
	CDSN	28,20	28,42	109	84	94	93
		28,46	28,50				
	DSG1	27,49	28,41	64	49	55	55
		27,69	28,58				
DSP	20,62	21,16	75	58	65	64	
	20,33	21,12					
EVPL	30,09	30,31	105	81	90	90	
	30,47	30,62					
ITGAV	24,91	25,14	97	74	83	83	
	24,91	25,31					
ITGA2	26,12	25,96	126	97	108	108	
	26,12	26,14					

Tabla 3: Efecto de una composición de magnetosomas en el nivel de expresión de una serie de genes en los queratinocitos. Subrayado: genes regulados positivamente (selección arbitraria para la estimulación: % > 150); Cursiva: genes regulados negativamente (selección arbitraria para la inhibición: %) < 65, n.d. no detectado.

El tratamiento de queratinocitos epidérmicos con la preparación de magnetosomas sometida a ensayo a 7,4 µg/ml, indujo principalmente una disminución de la expresión de marcadores implicados en la diferenciación de queratinocitos (KRT10, KRT1, KRT15 y FLG), interacciones célula/célula (DSG1, DSP) y un aumento de la expresión de genes implicados en la proliferación (KRT19) o la apoptosis (BAX). Además, también se observó una

5 disminución de la expresión de TFRC, gen que codifica una proteína implicada en el transporte de hierro y sobreexpresada durante la diferenciación de queratinocitos. Para los otros genes analizados, no se demostraron efectos claros.

Por tanto, se ha identificado un efecto "pro células madre", "antidiferenciación", de los magnetosomas en

10 queratinocitos epidérmicos humanos, apoyado también por los niveles indetectables del marcador de senescencia p16INK4A encontrado en los queratinocitos tratados con magnetosomas. Por tanto, puede concluirse que los magnetosomas tienen un efecto "de tipo retinoide" en la piel, pero exento de los efectos nocivos asociados a los retinoides.

REIVINDICACIONES

1. Una composición cosmética o para el cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico y en la que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hidratantes y polímeros no iónicos o anfóteros.
2. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente al menos un agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel adicional.
3. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 2 en la que el agente cosméticamente activo o para el cuidado de la piel se selecciona entre el grupo que consiste en un agente antiacné, un agente de control de los brillos, un agente antiinflamatorio (no inhibidor de NFκB), un filtro solar, un fotoprotector, un antioxidante, un agente queratolítico, un tensioactivo, un hidratante, una vitamina, un potenciador de la energía, un emoliente, un lubricante, un agente antitranspirante, un astringente, un desodorante, un agente anticalloso, un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel, un nucleótido, una hormona, alantoína, betaina, ácido maslínico, ácido ursólico, un factor de crecimiento, un oligosacárido, un polisacárido, un aminoácido, un péptido, glicerina, retinol, un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido, un extracto de *Aloe Vera*, peróxido de benzoílo, piritona de cinc y un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.
4. Un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de una composición que comprende nanopartículas magnéticas que forman parte de un magnetosoma, en el que las nanopartículas no se han colocado en un campo magnético antes de la administración y/o en el que las nanopartículas no se someten a un campo magnético después de la aplicación, en el que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.
5. Un método cosmético de acuerdo con la reivindicación 4 para la prevención o el tratamiento del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, la acumulación de lipofusina asociada al envejecimiento cutáneo o trastornos de la pigmentación de la piel.
6. El método cosmético de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5 en el que la composición que comprende partículas magnéticas comprende adicionalmente al menos un agente para el cuidado de la piel adicional, en el que el agente se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en vitamina A, vitamina E y colágeno.
7. El método cosmético de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6 en el que el adyuvante cosméticamente aceptable se selecciona entre el grupo que consiste en rellenos, filtros solares UVA y/o UVB, agentes tixotrópicos, antioxidantes, agentes conservantes, colorantes, pigmentos, fragancias, espesantes, vitaminas, hormonas, hidratantes, agentes humectantes, polímeros aniónicos, no iónicos o anfóteros y sustancias activas dermatológicas.
8. Una composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso en el tratamiento de una enfermedad que requiera el aumento de la proliferación de queratinocitos seleccionada entre el grupo que consiste en eccema, ictiosis, hiperqueratosis, psoriasis en placa, rosácea papulopustular, tumores hiperqueratinizados, melasma y acné, o para la cicatrización de heridas, en la que las partículas magnéticas forman parte de un magnetosoma y en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico.
9. Una composición cosmética o para el cuidado de la piel que comprende magnetosomas y un adyuvante cosméticamente aceptable en la que los magnetosomas contienen una cantidad eficaz de al menos un agente cosméticamente activo que se une a los magnetosomas o se incorpora en los magnetosomas, en la que los magnetosomas se aíslan de un microorganismo magnetotáctico y en la que el agente cosméticamente activo se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en un agente antiacné, un agente de control de los brillos, un agente antiinflamatorio (no inhibidor de NFκB), un filtro solar, un fotoprotector, un antioxidante, un agente queratolítico, un tensioactivo, un hidratante, una vitamina, un potenciador de la energía, un emoliente, un lubricante, un agente antitranspirante, un astringente, un desodorante, un agente anticalloso, un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel, un nucleótido, alantoína, betaina, ácido maslínico, ácido ursólico, un factor de crecimiento, un oligosacárido, un polisacárido, un aminoácido, un péptido, glicerina, retinol, un alfa-hidroxiácido, un beta-hidroxiácido, un extracto de *Aloe Vera*, peróxido de benzoílo, piritona de cinc y un agente para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.
10. Un método cosmético para el cuidado de la piel en un sujeto que comprende la administración tópica a dicho sujeto de la composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 9 y la aplicación de un campo magnético en condiciones adecuadas para la liberación del agente cosméticamente activo desde los magnetosomas.
11. Un método cosmético de acuerdo con la reivindicación 10 en el que la amplitud del campo magnético se

extiende entre aproximadamente 0,1 y 200 mT, en el que la frecuencia de un campo magnético está entre 50 y 1000 kHz y/o en el que el campo magnético se aplica durante un periodo de tiempo que varía entre 1 segundo y 6 horas.

5 12. La composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el método cosmético para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, comprendiendo la composición nanopartículas magnéticas para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, la composición cosmética o para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 9 o el método cosmético para el cuidado de la piel de acuerdo con las reivindicaciones 10 o 11, en los que el microorganismo magnetotáctico es una bacteria magnetotáctica.

10 13. La composición cosmética o para el cuidado de la piel, el método cosmético para el cuidado de la piel o la composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en los que la bacteria magnetotáctica se selecciona entre el grupo que consiste en *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1, 15 *Magnetospirillum magneticum* AMB-1, *Magnetospirillum magnetotacticum* MS-1, la cepa de *Magnetospirillum magneticum* MGT-1, la cepa de coco magnetotáctico MC-1, *Desulfovibrio magneticus* RS-1 y las cepas de vibrios anaeróbicos MV-1, MV-2 y MV-4.

20 14. La composición cosmética o para el cuidado de la piel, el método cosmético para el cuidado de la piel o la composición que comprende nanopartículas magnéticas para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 en los que los magnetosomas tienen un diámetro de aproximadamente 35 nm a aproximadamente 120 nm y/o en los que el porcentaje (p/p) de magnetosomas en la composición es de aproximadamente el 0,000001 % a aproximadamente el 0,001 %.