

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 793**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64	(2006.01)
A61K 38/17	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2013 PCT/EP2013/057850**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2013 WO13153236**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2013 E 13718817 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2836194**

54 Título: **Composición cosmética que comprende un muconopéptido**

30 Prioridad:

13.04.2012 US 201261623913 P
17.04.2012 WO PCT/EP2012/057026

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2018

73 Titular/es:

ACTIVEN (100.0%)
Rue du Petit-Chêne 12
1003 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

STOCKLIN, RETO;
LE DOUSSAL, JEAN-MARC;
LAMY, LOUIS y
COUTAZ, BETHSABEE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 678 793 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

Composición cosmética que comprende un muconopéptido

Introducción

5 Las líneas faciales y otras líneas y arrugas de la piel se desarrollan a través de una combinación de envejecimiento, herencia, acción muscular, daño solar y gravedad. Las expresiones faciales y otras expresiones de la piel se forman por fuertes contracciones musculares y, con el tiempo, crean arrugas en la piel, como líneas en la frente, patas de gallo y pliegues verticales entre los ojos. Las arrugas se deben principalmente a una fuerte contracción muscular o a un tiempo prolongado en esta posición. A nivel celular, las células de fibroblastos que sintetizan la matriz celular y el colágeno que se encuentra a lo largo de las líneas de tensión, podrían, bajo el efecto de contracciones musculares, desarrollar propiedades contráctiles particulares relacionadas con el músculo estriado.

La unión entre un nervio y el músculo estriado constituye las placas neuromusculares, corriente arriba de la que es la vía nerviosa aferente, conocida como la neurona motora.

15 La contracción muscular es causada por la acetilcolina, un neurotransmisor. La acetilcolina se libera por el nervio que estimula al músculo. Se sabe que los músculos de la piel de la cara están bajo el control de las aferencias del nervio motor, y la epidermis contiene láminas finas y planas de músculo estriado llamadas panículo carnosus que constituyen el tejido muscular.

20 Hoy tales arrugas de imitación y relacionadas con la edad se tratan a menudo con Botox (Toxina botulínica A, producida por el microorganismo patogénico *Clostridium botulinum*). El botox actúa previniendo la liberación de acetilcolina. Esta toxina paraliza temporalmente el músculo e inhibe la contracción. La ausencia de contracciones previene las arrugas e induce una piel lisa y rejuvenecida. Tales toxinas actúan como proteasas, más específicamente endopeptidasas de zinc dirigidas al citosol neuronal: Botox B, D y F, así como la toxina del tétano producida por el microorganismo patogénico *Clostridium tetani* atacan específicamente a VAMP (también llamada sinaptobrevina) - una proteína de vesículas sinápticas; Botox A y E escinden SNAP-25 y Botox C actúa sobre la sintaxina- ambas proteínas de la membrana pre sináptica (Véase por ejemplo Proc. West. Pharmacol. Soc. 43: 71-74, 2000).

30 El botox se inyecta localmente en los tejidos que son de esa manera paralizados. Los músculos en los ojos o en la frente ya no funcionan, lo que hace que sea difícil la aparición de una arruga en la frente, si no imposible. Sin embargo, el hecho de que el tratamiento con botox inyectado por vía subcutánea se debe realizar por un médico, con sus consecuentes altos costos y su toxicidad extremadamente alta, constituye desventajas considerables. Su efectividad dura de 3 a 6 meses, después de lo cual se debe repetir el tratamiento.

Antecedentes

35 Se sabe a partir de las solicitudes de patente europea EP 2123673 y EP 1180524 bajo el nombre de Lipotec que los péptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP25 pueden competir con SNAP 25 imitando su extremo IM-terminal y por lo tanto interfiriendo con los complejos SNARE. Si se desestabilizan los complejos SNARE, las vesículas sinápticas no pueden liberar la acetilcolina de manera eficaz y se puede ver alterada la contracción muscular.

El mecanismo de acción de estos péptidos es similar al de las toxinas botulínicas que se centran en la inhibición de la exocitosis neuronal de acetilcolina.

40 El Far Oussama y cols. en la solicitud de patente WO 2011/448441 a nombre de INSERM describe la interacción molecular directa entre VATPasa y sinaptobrevina SNARE (VAMP2). Los péptidos solubles con la secuencia correspondiente a una porción de una subunidad VATPasa tienen la propiedad de interferir con la liberación del neurotransmisor.

45 La solicitud de patente WO 2009/012376 a nombre de la Universidad de OHIO STATE RES FOUND se refiere a receptores opioides que se han identificado en procesos periféricos de neuronas sensoriales. Se han usado péptidos como agonistas del receptor opioide delta. Esta unión con los receptores inhibe la liberación de GABA desde la terminación nerviosa, reduciendo el efecto inhibitorio de GABA sobre las neuronas dopaminérgicas.

Otros péptidos que son capaces de actuar de manera similar a Waglerina 1, una proteína de veneno de serpiente, que actúa en la membrana post-sináptica, como antagonista del receptor nicotínico muscular de la acetilcolina, se describen en la solicitud de patente WO 2006/047900 a nombre de Pentapharm.

50 Además, las membranas celulares comprenden numerosos canales iónicos. Se describen por ejemplo moléculas que actúan como inhibidores de los canales de calcio en la solicitud de patente de E.E.U.U. 2008/0050318 a nombre de L'OREAL.

Estos canales de calcio se pueden encontrar en fibroblastos humanos, véase, por ejemplo, J. Biol. Chem. 267; 10524-10530, 1992 y Science 230; 1024-1026, 1988.

En las solicitudes de patente WO 2004/099238, WO 2002/07678, E.E.U.U. 2003/050234 o WO 2007/054785 se han descrito péptidos originales aislados del veneno de caracoles marinos que pertenecen a la familia de la mu-conotoxina o mu-conopéptidos y que actúan como inhibidores del canal de sodio. Los canales sensibles al voltaje son componentes clave para generar potenciales de acción en células excitables eléctricamente formando la onda ascendente de potencial de acción. Existe una gran diversidad de tipos y subtipos de canales iónicos de sodio. Todos ellos son canales de sodio sensibles al voltaje (VSSC) que se abren y se cierran después en respuesta a la despolarización de la membrana.

5 Los mu-conopéptidos de venenos de los caracoles marinos son capaces de bloquear VSSC bloqueando directamente, por ejemplo, los potenciales de acción en los nervios ciático y olfativo del ratón y el lucio. El efecto farmacológico resultante consiste en un bloqueo de conductancia, que da lugar a la pérdida de función del sistema neuromuscular como se describe en la solicitud de patente WO 2007/054785 a nombre de ATHERIS. Se divulgan igualmente los usos de estos mu-conopéptidos como agentes anestésicos o anti-dolor.

15 Los caracoles cono también producen péptidos cortos denominados ω -conotoxinas como se describe en E.E.U.U. 2004/204362. Estos péptidos cortos son útiles como agentes bloqueantes neuromusculares, como relajantes musculares, para tratar el blefaroespasma benigno esencial y otras formas de distonía focal y para usar como anti-arrugas.

20 Los mu-conopéptidos que tienen secuencias diferentes de las del documento WO 2007/054785 A1 están descritos en WO 02/07678. Estos mu-conopéptidos son útiles como agentes bloqueantes neuromusculares, agentes anestésicos locales, agentes analgésicos y agentes neuroprotectores. Estos mu-conopéptidos también son útiles para tratar trastornos neuromusculares.

25 En función de su susceptibilidad a ser bloqueados por tetrodotoxina (TTX), los VGCSs se pueden dividir en clases sensibles a tetrodotoxina (TTX-S) y resistentes a TTX (TTX-R). Estas incluyen el TTX-S neuronal tipo I/Nav1.1, II/Nav1.2, III/Nav1.3, PN 1/Nav1 y PN4/Nav1.6, y el músculo esquelético TTX-S u1/Nav1.4.

Los mu-conopéptidos se dirigen a una variedad de canales de sodio sensibles al voltaje, bloqueando fundamentalmente el canal Nav1.4.

Hasta la fecha, no se ha descrito ni sugerido ninguna actividad inhibidora sobre el canal de sodio de estos péptidos para aplicación cosmética.

30 **Invención**

Se demuestra que los mu-conopéptidos permiten neutralizar la formación de las arrugas de expresión de la piel en los rostros humanos. Pueden neutralizar los efectos de las micro tensiones en la piel relajando los fibroblastos dérmicos contráctiles que se supone que están implicados en la génesis de las arrugas de expresión.

35 Más particularmente se encontró que el mu-conopéptido CnIIIC, un péptido de 23 residuos con tres puentes disulfuro, bloqueante de canales de sodio sensibles al voltaje particularmente el Nav1.4 de subtipo muscular, formulado como un producto tópico, induce acciones específicas. Por ejemplo, CnIIIC reduce las arrugas y líneas faciales desarrolladas por el envejecimiento, la herencia, el daño solar y la gravedad. Estas líneas faciales o arrugas se caracterizan por surcos en la periferia de los orificios, a saber, la nariz (surcos nasogénicos), la boca (líneas periorales y líneas amargas), la frente y los ojos (patas de gallo) alrededor de los cuales se encuentran los músculos faciales.

40 La invención consiste en el uso de una composición cosmética para prevenir y/o tratar los signos intrínsecos y extrínsecos del envejecimiento de la piel y/o para mejorar las propiedades mecánicas de la piel, tonicidad y/o firmeza y/o elasticidad de la piel, y/o, para mejorar la densidad de la dermis y la epidermis, para proporcionar o restaurar el volumen a la dermis y la epidermis, en donde dicha composición cosmética comprende como una sustancia activa una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de mu-conotoxina que comprende la secuencia de aminoácidos:

Xaa1-Xaa2-Cys-Cys-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Cys-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Cys-Cys-Xaa17 [SEQ ID N° 1], una sal de la misma o una combinación de la misma, y en donde Xaa1 es cualquier aminoácido modificado en N,

50 Xaa2 es glicina,

Xaa3 es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de su forma amida,

Xaa4 es glicina,

- Xaa5 es prolina o 3-hidroxi-prolina,
Xaa6 es cualquier aminoácido básico,
Xaa7 es glicina,
Xaa8 es cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
- 5 Xaa9 es cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
Xaa10 es cualquier aminoácido básico,
Xaa11 es cualquier aminoácido aromático,
Xaa12 es cualquier aminoácido básico,
Xaa13 es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de su forma amida,
- 10 Xaa14 es cualquier aminoácido básico, o cualquier aminoácido que contiene azufre,
Xaa15 es cualquier aminoácido hidrofóbico o apolar, o cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
Xaa16 es cualquier aminoácido básico,
Xaa17 está ausente o es cualquier aminoácido apolar, o un grupo amida,
opcionalmente en combinación con vehículos, diluyentes y/o adyuvantes cosméticamente aceptables.
- 15 En una realización, el uso de acuerdo con la invención es reducir las líneas y arrugas faciales.
En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa3, Xaa4, Xaa5, Xaa6, y Xaa7, o cualquier combinación de los mismos.
- 20 En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa8, Xaa9, Xaa10 y Xaa11, o cualquier combinación de los mismos.
En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa12, Xaa13, Xaa14, Xaa15 y Xaa16, o cualquier combinación de los mismos.
- 25 En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, la modificación en N- del aminoácido Xaa1 en el péptido de mu-conotoxina se selecciona del grupo que consiste en acetilación, formilación, miristoilación o amidación;
Xaa3 y Xaa13 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ácido aspártico (Asp), asparagina (Asn), ácido glutámico (Glu), glutamina (Gln) y ácido piroglutámico (pGlu o Z);
- 30 Xaa6, Xaa10, Xaa12 y Xaa16 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en arginina (Arg), lisina (Lys) e histidina (His);
Xaa8 y Xaa9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en serina (Ser) y treonina (Thr);
Xaa11 se selecciona del grupo que comprende fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), y triptófano (Trp);
- 35 Xaa14 se selecciona del grupo que comprende arginina (Arg), lisina (Lys) e histidina (His), cisteína (Cys) y metionina (Met);
Xaa15 se selecciona del grupo que comprende glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu) e isoleucina (Ile), serina (Ser), treonina (Thr), metionina (Met), cisteína (Cys) y prolina (Pro);
Xaa17 se selecciona del grupo que comprende glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), treonina (Thr), metionina (Met), fenilalanina (Phe) y prolina (Pro).
- 40 En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, en el péptido de mu-conotoxina, Xaa1 es piroglutamato (pGlu),

En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, en el péptido de mu-conotoxina, la secuencia de aminoácidos es pGlu-Gly-Cys-Cys-Asn-Gly-Pro-Lys-Gly-Cys-Ser-Ser-Lys-Trp-Cys-Arg-Asp-His-Ala-Arg-Cys-Cys-amida [SEQ ID N° 2], una sal del mismo o una combinación del mismo.

- 5 El término “variante” se refiere a un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos que difiere en cierta medida de un péptido de secuencia nativa, que es una secuencia de aminoácidos que varía de la secuencia nativa por sustituciones de aminoácidos conservativas, por lo que uno o más aminoácidos se sustituyen por otro con las mismas características y funciones conformacionales. Las variantes de secuencia de aminoácidos poseen sustituciones, deleciones, modificaciones de la cadena lateral y/o inserciones en ciertas posiciones dentro de la secuencia de aminoácidos de la secuencia de aminoácidos nativa.
- 10 En una realización, en la composición usada de acuerdo con la invención, el péptido de mu-conotoxina es, polipéptido lisina, arginina Número CAS: 937286-43-6, sal de acetato de fórmula molecular C₉₂H₁₃₉N₃₅O₂₈S₆ (masa molar 2376 g/mol).
- En una realización, el al menos un péptido de mu-conotoxina está presente en una cantidad que varía de 0,05.10⁻⁶ a 1.10⁻⁴ % en peso del peso total de la composición.
- 15 En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 0,05.10⁻⁴ a 0,1.10⁻⁴ % en peso del peso total de la composición.
- En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 0,1.10⁻⁴ a 1.10⁻⁴ % en peso del peso total de la composición.
- 20 En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 0,05.10⁻² a 1 mg/kg del peso total de la composición.
- En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 0,01 a 0,1 mg/kg del peso total de la composición.
- En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 0,1 a 1 mg/kg del peso total de la composición.
- 25 En una realización el al menos un péptido de mu-conotoxina está presente en una concentración molar que varía de 0,05 μM a 0,50 μM.
- En una realización adicional está presente en una concentración molar que varía de 0,10 μM a 0,30 μM.
- En una realización adicional está presente en una concentración molar que varía de 0,25 μM a 0,35 μM.
- En una realización, la composición usada de acuerdo con la invención comprende además un tensioactivo catiónico.
- 30 De manera sorprendente, el tensioactivo catiónico potencia la permeación cutánea del péptido de mu-conotoxina.
- El tensioactivo catiónico se elige entre el tensioactivo catiónico que se podría usar en composiciones cosméticas, como aminas primarias, secundarias o terciarias dependientes del pH o cationes de amonio cuaternario permanentemente cargados como sales de alquiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, bromuro de dioctadecildimetilamonio o alcohol cetearílico y metosulfato de behentrimonio.
- 35 En una realización el tensioactivo catiónico está presente en una cantidad que varía de 1 a 6% en peso del peso total de la composición.
- En una realización adicional está presente en una cantidad que varía de 3 a 5% en peso del peso total de la composición.
- 40 El efecto anti-arrugas pudo observarse a partir de 5 minutos después de la aplicación de la composición sobre la piel.
- En una realización, se podría observar a partir de 10 minutos desde la aplicación.
- En una realización, se podría observar a partir de 20 minutos desde la aplicación.
- En una realización, se podría observar a partir de 20 minutos hasta 48 horas desde la aplicación.
- 45 El efecto anti-arrugas se observa con métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica como el análisis de superficie de la piel llevado a cabo calculando los parámetros estándar de rugosidad.

En una realización, el uso de una composición de la invención es para prevenir y/o tratar los signos intrínsecos y extrínsecos del envejecimiento de la piel: arrugas, líneas finas, discontinuidades y rugosidad de la piel, flacidez de la piel, manchas de la piel y/o pérdida de brillo de la tez.

5 En una realización, el uso de una composición de la invención es para mejorar las propiedades mecánicas de la piel, en términos de tonicidad y/o firmeza y/o elasticidad de la piel.

En una realización, el uso de una composición de la invención es para mejorar la densidad de la dermis y la epidermis, para dar o restaurar volumen a la dermis y a la epidermis.

En una realización, la invención es un proceso cosmético para tratar las arrugas que comprende la aplicación tópica a la piel de una composición de la invención.

10 Más particularmente, consiste en aplicar dicha composición en las áreas de la cara marcadas con arrugas.

La composición usada en ella es adecuada para aplicación tópica en la piel y, por lo tanto, contiene un medio fisiológicamente aceptable, es decir, un medio que es compatible con la piel.

15 La composición usada en ella puede estar en cualquier forma de presentación usada normalmente en cosmética, y puede, por ejemplo, estar en forma de una solución acuosa opcionalmente gelificada, una dispersión de tipo loción, opcionalmente una loción en dos fases, una emulsión obtenida mediante dispersión de una fase oleosa en una fase acuosa (emulsión O/W) o por el contrario (emulsión W/O), o una emulsión triple (emulsión W/O/W o O/W/O) o una dispersión vesicular de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan típicamente de acuerdo con los métodos habituales.

20 La composición usada en ella está en forma de una crema, una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma.

25 La composición usada de acuerdo con la invención comprende uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de abrillantadores, agentes anti-rojeces, pantallas solares y filtros UV, orgánicos o inorgánicos, de hidratación, hidratantes, humectantes, exfoliantes, anti-arrugas, anti-envejecimiento, adelgazantes, anti-acné, antiinflamatorio, antioxidante, secuestrante de radicales, autobronceador, depilación o afeitado, moderador del crecimiento del vello, agentes tensores, péptidos y vitaminas.

La composición usada de acuerdo con la invención puede comprender al menos un adyuvante elegido de adyuvantes como agentes gelificantes hidrófilos y lipófilos, agentes activos hidrófilos y lipófilos, agentes conservantes, antioxidantes, disolventes, fragancias, agentes de relleno, agentes de cribado, absorbentes de olores y colorantes.

30 El adyuvante está presente en una cantidad que varía, por ejemplo, de 0,01% a 50% en peso en relación con el peso total de la composición.

La composición usada de acuerdo con la invención puede también comprender al menos un agente elegido de agentes fotoprotectores orgánicos activos con UVA y activos con UVB y minerales.

35 En una realización, la composición usada de acuerdo con la invención se usa con un dispositivo para aumentar la permeación.

En una realización adicional, el dispositivo usado para aplicar la composición es un dispositivo de iontoforesis.

Ejemplos

El producto al que se hace referencia como CnIIIC en los siguientes ejemplos es:

40 pGlu-Gly-Cys-Cys-Asn-Gly-Pro-Lys-Gly-Cys-Ser-Ser-Lys-Trp-Cys-Arg-Asp-His-Ala-Arg-Cys-Cys-amida [SEQ ID N° 2]

También se le denomina polipéptido lisina, arginina, número CAS: 937286-43-6, sal de acetato de fórmula molecular C92,H139,N35,O28,S6 (masa molar 2376 g/mol).

Se usa como una solución madre cuya concentración es 10 µM.

La solución madre se añade a las composiciones finales en una cantidad que varía de 1 a 3%.

45 **Ejemplo 1:**

Ingredientes de crema de día anti-edad suavizante % en peso

Palmitato isopropílico: 20%

Alcohol cetearílico: 10%

Alcohol cetílico: 5%

Cetareth-33: 10%

Dimeticona: 5%

5 Perfume: 0,5%

Conservantes: 0,5%

CnIIIC: 0,6.10-4 % (3% de la solución madre)

Agua: QSP100

Ejemplo 2:

10 Crema para piel madura

Carbómero: 0,2%

Glicerina: 3,5%

Sorbato potásico: 0,1%

Steareth 10: 1,5%

15 Alcohol cetearílico dicetil fosfato: 3,5%

Dimeticona: 2,0%

Estearato de sorbitán: 0,4%

Hidróxido sódico: 0,2%

CnIIIC: 0,2.10-4% (1% de la solución madre)

20 Agua: QSP 100

Ejemplo 3:

Acridodimetiltaurato de amonio/Copolímero VP: 0,5%

Glicerina: 3,0%

Dipropilén glicol: 4,0%

25 Alcohol estearílico: 4,0%

Ésteres de jojoba: 3,0%

Metosulfato de behentrimonio (y) Alcohol cetílico (y) Butilén glicol: 4,0%

Dimeticona: 5,0%

Dimetil isosorbida: 5,0%

30 Alcohol Fenílico (y) Etilhexilglicerina: 2,0%

CnIIIC: 0,6.10-4% (3% de la solución madre)

Agua: QSP 100

Ejemplo 4:

Cuantificación del efecto anti-arrugas en seres humanos

35 El principio es cuantificar el micro relieve cutáneo analizando la deformación de las redes de líneas de alto contraste proyectadas en la superficie bajo investigación en voluntarios humanos sanos.

Los parámetros se cuantifican en una serie de perfiles perpendiculares a las líneas y arrugas en la zona de medición.

5 El producto fue concebido para una aplicación diaria. El objetivo era evaluar el efecto del producto tópico frente al placebo a través de un protocolo de evaluación in vivo, realizado usando un método de bioingeniería de la piel, concretamente, proyección marginal in vivo.

La concentración de la composición probada es 0,6 mg/kg, así pues, 0,6.10-4% (w/w).

Las mediciones se llevan a cabo en ambas partes de la cara para las arrugas peri orales, patas de gallo y frente. Se toman usando un sistema óptico dedicado a la metrología del relieve de superficies. El análisis de la topografía cutánea de la superficie se lleva a cabo mediante el cálculo de los parámetros de rugosidad estándar.

10 El protocolo se realizó como un ensayo de doble ciego, activo frente a placebo, en 30 sujetos durante un periodo de ocho horas, durante el cual los voluntarios se comprobaron tres veces (T0, T2h y T8h), tanto clínicamente como por los cambios del relieve cutáneo. Las mediciones se realizaron usando un sistema óptico dedicado al relieve de superficies de metrología. El sistema incluye un sensor asociado con un proyector y una cámara CCD de alta resolución – sistema Dermatop (EoTech, Francia) – asociado con el software de adquisición Optocat (EoTech, Francia).

Las resoluciones axiales y laterales promedio son del orden de 10 micras.

Al final de la prueba, la tolerabilidad fue buena. Los voluntarios inscritos expresaron su plena satisfacción con respecto al producto en estudio. Se realiza una sola adquisición por área. La visualización en la pantalla de la adquisición inicial (T0) permite el correcto reposicionamiento del área Tn.

20 Análisis

El análisis de la superficie de la piel se lleva a cabo calculando los parámetros de rugosidad estándar. Estos parámetros se extraen de un área de 30 x 40 mm (12 cm²). El análisis de los datos obtenidos mediante proyección marginal en las áreas de estudio se realiza a través del sistema de análisis y Toposurf Optocat.

Parámetros de perfil

25 SPt: Máxima amplitud de relieve (mm).

Para las patas de gallo, la disminución de SPt significa una reducción de las arrugas principales. Este parámetro es sensible a los artefactos.

Spa: Rugosidad promedio (mm). Significa cambios en la amplitud del relieve de la superficie estudiada. Una disminución en este parámetro significa un alisamiento de la superficie y una reducción de las arrugas.

30 SPQ o SQ: Promedio de la dispersión de cambios en el relieve (mm) usando la desviación del valor cuadrático. La misma interpretación que Spa aunque este parámetro es menos sensible a los artefactos.

Parámetros de morfología

Las arrugas y las líneas finas se detectan después del uso de múltiples filtros y corrección polinomial para eliminar la forma y aplanar el área de estudio.

35 Área media de las arrugas (mm²). Este parámetro corresponde al área media de los objetos (líneas y arrugas) detectados en el área de estudio.

Volumen promedio de arrugas (mm³). Este parámetro corresponde al volumen promedio de objetos (líneas y arrugas) detectados en el área de estudio.

40 Profundidad promedio de arrugas (mm). Este parámetro corresponde a la profundidad promedio de objetos (líneas y arrugas) detectados en el área de estudio.

Los resultados se muestran en las figuras 1, 2 y 3:

La Figura 1 muestra el efecto de CnIIIC en las arrugas y rugosidad de las patas de gallo.

La Figura 2 muestra el efecto de CnIIIC en las arrugas y rugosidad de la frente.

La Figura 3 representa una comparación de los efectos de CnIIIC en las arrugas de las patas de gallo y de la frente.

45 En cada figura:

*p<0,05 de student. Estadísticamente significativo frente a T0 a favor de CnIIIC.

$^{\circ}p < 0,05$ de Wilcoxon. CnIIC estadísticamente diferente del placebo.

Los resultados según se muestran en las figuras 1, 2 y 3 demuestran que el efecto anti-arrugas es significativo. CnIIC reduce significativamente la aparición de arrugas & líneas finas de las patas de gallo de acuerdo con la evaluación clínica: 5% después de 2 horas de aplicación en la frente y patas de gallo y más del 8% frente al placebo para parámetros SA.

5

LISTA DE SECUENCIAS

- 5 <110> ACTIVEN
STOCKLIN, Reto
LE DOUSSAL, Jean Marc
LAMY, Louis
COUTAZ, Bethsabée
- 10 <120> Composición cosmética antiarrugas que comprende un muconopéptido
<130> B1125PC00
<160> 3
- 15 <170> BiSSAP 1.0
- 20 <210> 1
<211> 23
<212> PRT
<213> Cono
- 25 <220>
<221> FUENTE
<222> 1..23
<223> /mol_tipo="proteína"
/organism="Cono"
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> 1
<223> X es cualquier aminoácido modificado en N
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> 5
<223> X es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de sus formas amida
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> 7
<223> Prolina o 3-hidroxilprolina
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> 8
<223> X es cualquier aminoácido básico
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> 12
<223> X es cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático
- 55 <220>
<221> MOD_RES
<222> 11
<223> X es cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático
- 60 <220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> X es cualquier aminoácido básico
- <220>

<221> MOD_RES
 <222> 17
 <223> X es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de sus formas amida

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 18
 <223> X es cualquier aminoácido básico o cualquier aminoácido que contenga azufre

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 14
 <223> X es cualquier aminoácido básico

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> X es cualquier aminoácido básico

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 19
 <223> X es cualquier aminoácido hidrófobo o apolar, o cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 20
 <223> X es cualquier aminoácido básico

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 23
 <223> X es cualquier aminoácido apolar o un grupo amida

<400> 1

35

Xaa	Gly	Cys	Cys	Xaa	Gly	Pro	Xaa	Gly	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Cys	Xaa									
			20												

<210> 2
 <211> 23
 <212> PRT

40 <213> Cono

<220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..23

45 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Cono"

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1

50 <223> X es piroglutamato (pGlu)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> 23

55 <223> X es amida

<400> 2

ES 2 678 793 T3

Xaa Gly Cys Cys Asn Gly Pro Lys Gly Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg
 1 5 10 15
 Asp His Ala Arg Cys Cys Xaa
 20

- 5 <210> 3
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Cono

- 10 <220>
 <221> FUENTE
 <222> 1..22
 <223> /mol_tipo="proteína" /organismo="Cono"

- 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 1
 <223> X es cualquier aminoácido modificado en N

- 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 5
 <223> X es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de sus formas amida

- 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 7
 <223> Prolina o 3-hidroxilprolina

- 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 8
 <223> X es cualquier aminoácido básico

- 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 11
 <223> X es cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático

- 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 12
 <223> X es cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático

- 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 13
 <223> X es cualquier aminoácido básico

- 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 14
 <223> X es cualquier aminoácido aromático

- 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 16
 <223> X es cualquier aminoácido básico

- 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> 17
 <223> X es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de sus formas amida

ES 2 678 793 T3

<220>

<221> MOD_RES

<222> 18

<223> X es cualquier aminoácido básico o cualquier aminoácido que contenga azufre

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> 19

<223> X es cualquier aminoácido hidrófobo o apolar, o cualquier aminoácido con hidroxilo no aromático

10

<220>

<221> MOD_RES

<222> 20

<223> X es cualquier aminoácido básico

15

<400> 3

Xaa	Gly	Cys	Cys	Xaa	Gly	Pro	Xaa	Gly	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Cys										
				20											

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición cosmética para prevenir y/o tratar los signos intrínsecos y extrínsecos del envejecimiento de la piel y/o para mejorar las propiedades mecánicas de la piel, tonicidad y/o firmeza y/o elasticidad de la piel, y/o, para mejorar la densidad de la dermis y la epidermis, para dar o restaurar el volumen de la dermis y la epidermis, en donde dicha composición comprende como sustancia activa una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de mu-conotoxina que comprende la secuencia de aminoácidos:
- Xaa1-Xaa2-Cys-Cys-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Cys-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Cys-Cys-Xaa17 [SEQ ID N° 1],
- 10 una sal de la misma o una combinación de la misma, y en donde Xaa1 es cualquier aminoácido modificado en N,
- Xaa2 es glicina,
- Xaa3 es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de su forma amida,
- Xaa4 es glicina,
- Xaa5 es prolina o hidroxiprolina,
- 15 Xaa6 es cualquier aminoácido básico,
- Xaa7 es glicina,
- Xaa8 es cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
- Xaa9 es cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
- Xaa10 es cualquier aminoácido básico,
- 20 Xaa11 es cualquier aminoácido aromático,
- Xaa12 es cualquier aminoácido básico,
- Xaa13 es cualquier aminoácido ácido o cualquiera de su forma amida,
- Xaa14 es cualquier aminoácido básico, o cualquier aminoácido que contiene azufre,
- Xaa15 es cualquier aminoácido hidrofóbico o apolar, o cualquier aminoácido hidroxilado no aromático,
- 25 Xaa16 es cualquier aminoácido básico,
- Xaa17 está ausente o es cualquier aminoácido apolar, o un grupo amida,
- opcionalmente en combinación con vehículos, diluyentes y/o adyuvantes cosméticamente aceptables.
2. El uso de la reivindicación 1, para reducir las líneas y arrugas faciales.
3. El uso de la reivindicación 1, en donde el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa3, Xaa4, Xaa5, Xaa6 y Xaa7, o cualquier combinación del mismo.
- 30 4. El uso de la reivindicación 1, en donde el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa8, Xaa9, Xaa10 y Xaa11, o cualquier combinación del mismo.
5. El uso de la reivindicación 1, en donde el péptido de mu-conotoxina no comprende al menos un aminoácido que consiste en los aminoácidos Xaa12, Xaa13, Xaa14, Xaa15 y Xaa16, o cualquier combinación del mismo.
- 35 6. El uso de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la modificación en N del aminoácido Xaa1 en el péptido de mu-conotoxina se selecciona del grupo que consiste en acetilación, formilación, miristoilación o amidación;
- Xaa3 y Xaa13, se seleccionan independientemente del grupo que comprende ácido aspártico (Asp), asparagina (Asn), ácido glutámico (Glu), glutamina (Gln) y ácido piroglutámico (pGlu o Z)
- 40 Xaa6, Xaa10, Xaa12 y Xaa16 se seleccionan independientemente del grupo que comprende arginina (Arg), lisina (Lys) e histidina (His);
- Xaa8 y Xaa9 se seleccionan independientemente del grupo que comprende serina (Ser) y treonina (Thr);
- Xaa11 se selecciona del grupo que comprende fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), y triptófano (Trp);

- Xaa14 se selecciona del grupo que comprende arginina (Arg), lisina (Lys) e histidina (His), cisteína (Cys) y metionina (Met);
- Xaa15 se selecciona del grupo que comprende glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu) e isoleucina (Ile), serina (Ser), treonina (Thr), metionina (Met), cisteína (Cys) y prolina (Pro);
- 5 Xaa17 se selecciona del grupo que comprende glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), treonina (Thr), metionina (Met), fenilalanina (Phe) y prolina (Pro).
7. El uso de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en el péptido de mu-conotoxina, Xaa1 es piroglutamato (pGlu, Z).
8. El uso de las reivindicaciones de 1 a 7, en donde en el péptido de mu-conotoxina, la secuencia de aminoácidos es pGlu-Gly-Cys-Cys-Asn-Gly-Pro-Lys-Gly-Cys-Ser-Ser-Lys-Trp-Cys-Arg-Asp-His-Ala-Arg-Cys-Cys-amida [SEQ ID N° 2], una sal del mismo o una combinación del mismo.
- 10 9. El uso de la reivindicación 1, en donde el péptido de mu-conotoxina es polipéptido lisina, arginina, número CAS; 937286-43-6, sal de acetato de fórmula molecular C92,H139,N35,O28,S6 (masa molar 2376 g/mol).
10. El uso de las reivindicaciones de 1 a 9, en donde el al menos un péptido de mu-conotoxina está presente en una cantidad que varía de $0,05 \cdot 10^{-6}$ a $1 \cdot 10^{-4}$ % en peso del peso total de la composición.
- 15 11. El uso de las reivindicaciones de 1 a 9, en donde el al menos un péptido de mu-conotoxina está presente en una concentración molar que varía de $0,05 \mu\text{M}$ a $0,50 \mu\text{M}$.
12. El uso de las reivindicaciones de 1 a 9, en donde además comprende un tensioactivo catiónico, estando presente dicho tensioactivo catiónico en una cantidad que varía de 1 a 6% en peso del peso total de la composición.
- 20 13. Proceso cosmético para tratar las arrugas que comprende aplicar tópicamente a la piel una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, con un dispositivo para aumentar la permeación.
15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el dispositivo es un dispositivo de iontoforesis.

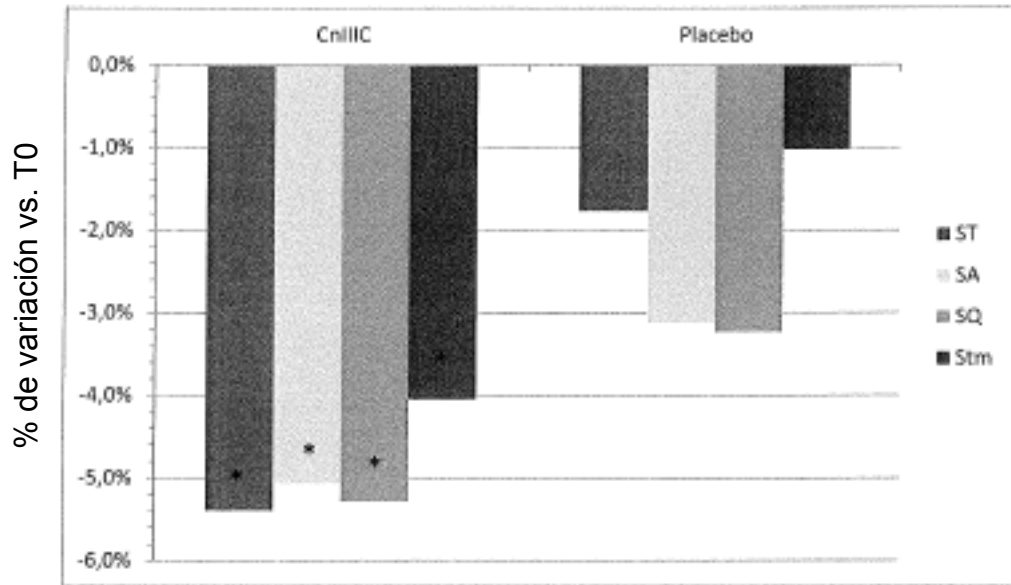


Figura 1

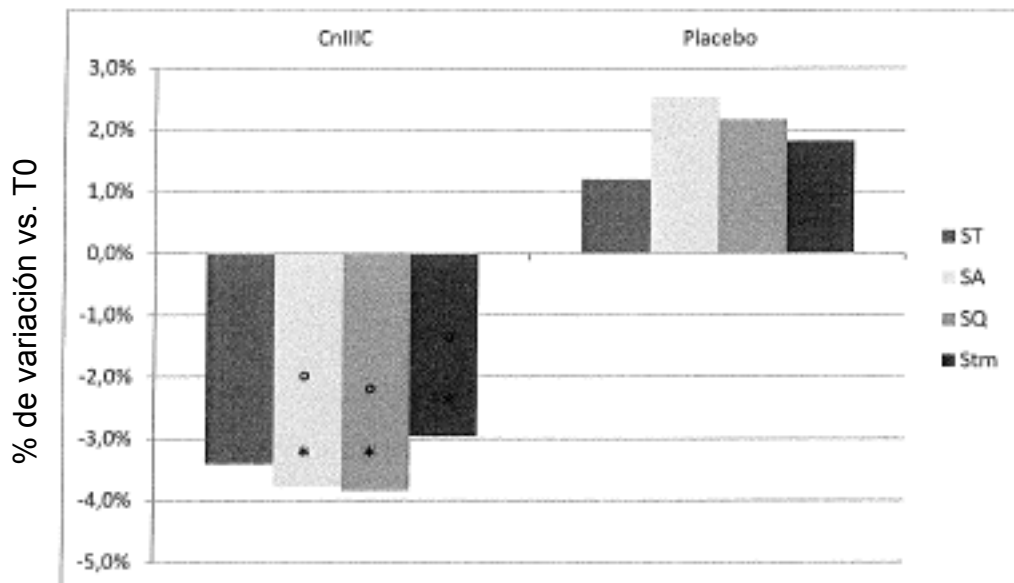


Figura 2

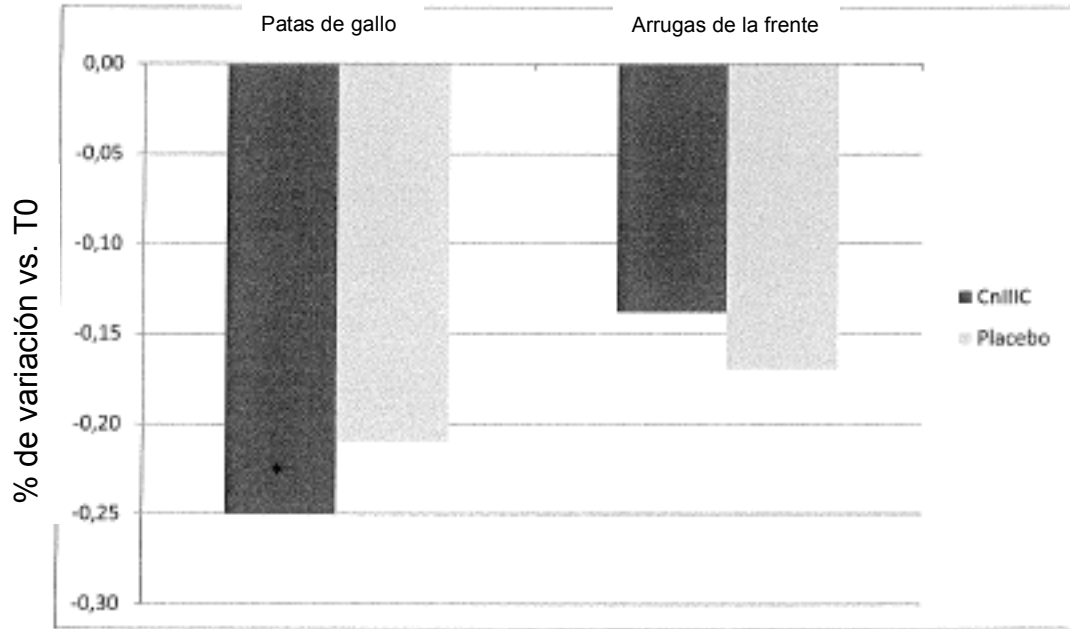


Figura 3