

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 170**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08	(2006.01)	A61Q 19/10	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01)		
A61K 8/18	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)		
A61Q 5/08	(2006.01)		
A61Q 19/02	(2006.01)		
A61Q 19/06	(2006.01)		
A61Q 19/08	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61Q 17/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2010 PCT/US2010/044360**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11025635**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2010 E 10812474 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018 EP 2473183**

54 Título: **Usos cosméticos de extractos de levadura estresada modificados y composiciones relacionadas**

30 Prioridad:

31.08.2009 US 238427 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SANTHANAM, UMA;
KYROU, CHRISTOS D.;
MAZICH, DESIREE;
HONG, QI y
SHAHEEN, HUSSAM H.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 689 170 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

Usos cosméticos de extractos de levadura estresada modificados y composiciones relacionadas

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de EE. UU con N.º de Serie 61/238,427, presentada el 31 de agosto de 2009.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona en general composiciones para aplicación tópica a la piel o cabello que comprenden fracciones de péptido formado en complejo de metal de extractos de levadura estresada, así como también el uso de tales composiciones para proporcionar beneficios específicos a la piel o cabello.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los consumidores buscan continuamente mejorar la apariencia de su piel y cabello. Las preocupaciones incluyen signos visibles de envejecimiento, así como decoloración o hiperpigmentación, rojez y/o inflamación; y sobreproducción de aceites y lípidos en la superficie de la piel. De esta manera sigue habiendo una necesidad por productos que proporcionen efectos anti-envejecimiento, anti-inflamatorios, anti-lípidos y/o aclaradores.

15 La pigmentación de la piel y cabello se determina por el nivel de melanina presente en la epidermis o fibra del cabello. Tres tipos de melanina están presentes en la epidermis: DHI-melanina, que es negra en color; DHICA-melanina, que es parduzca; y feomelanina, que es rojiza en color. La melanina se sintetiza en organelos especializados llamados melanosomas dentro de las células de pigmento (melanocitos), en un proceso que comienza con la acción de una enzima, tirosinasa en el aminoácido tirosina. La síntesis de la melanina se regula por
20 una variedad de factores intracelulares tales como la actividad de tirosinasa, la actividad del factor de transcripción inducido por microftalmia (MITF), señalización por las hormonas tal como hormona estimuladora de melanocitos (MSH), estrés oxidante y otros factores.

La inflamación también contribuye a la decoloración de la piel y tiene otros efectos perjudiciales en la apariencia de la piel. Ruiz-Maldonado y colaboradores (1997) *Semin Cutan Med Surg.* 16(1):36-43; Tomita y colaboradores (1989) *Dermatologica* 179 Suppl 1:49-53. Por ejemplo, las lesiones del acné inflamadas pueden conducir a cicatrices. (Holland y colaboradores *Semin Cutan Med Surg.* 2005 Jun;24(2):79-83); y los efectos degenerativos acumulativos de la inflamación han mostrado que exacerban el envejecimiento intrínseco (cronológico) y extrínseco (foto) de la piel humana. Pillai, y colaboradores (2005) *Int J Cosmet Sci* Feb;27(1):17-34; Bissett y colaboradores (1990) *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 7:153-8; Thornfeldt, CR (2008) *J. Cosmet. Dermatol.* 7:78-82. Un
30 mediador inflamatorio clave, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF α), se cree que es responsable por la inflamación de la piel tanto aguda como crónica.

La síntesis y degradación del colágeno también desempeña una función en problemas comunes de la piel. La reducción en el colágeno I, el tipo de colágeno en la piel, se asocia con la pérdida de firmeza y elasticidad de la piel y conduce a arrugas asociadas con el envejecimiento. El colágeno es la proteína estructural principal del cuerpo y da a la piel resistencia, durabilidad, y una apariencia de volumen, suave. Se crea por fibroblastos, células de la piel especializadas localizadas en la dermis en un proceso que implica la conversión del preprocolágeno I a procolágeno I y eventualmente a tropocolágeno, la forma que conforma fibras de colágeno. El colágeno I se degrada en la piel por metaloproteinasas de matriz (MMPs). Gross J, y colaboradores *Biochem Biophys Res Commun* 1974;61:605-12. Las MMPs son una familia de proteasas dependientes de zinc relacionadas, incluyendo las metaloproteinasas
40 (MMP-1, -8, y -13) y gelatinasas (MMP-2 y 9).

El ácido hialurónico es otro componente de la piel que desempeña una función en su apariencia estética. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano (GAG) encontrado en la piel, como parte de la matriz extracelular (ECM). Con la edad, sin embargo, la síntesis de GAG y el contenido en la piel de GAG total parece que declina. Smith y colaboradores *J. Invest. Dermatol.*, 1962, 39, páginas 347-350; Fleischmajer y colaboradores *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 279, páginas 265-275; Longas y colaboradores *Carbohydr. Res.*, 1987, 159, páginas 127-136. Se cree que esta reducción en GAG contribuye a cambios relacionados con la edad en las propiedades mecánicas de la piel, incluyendo, por ejemplo, cambios en la hidratación del tejido, así como también volumen y protección contra radicales libres. Carrino y colaboradores, *Arch Biochem Biophys.* 2000 Jan 1;373(1):91-101; Vogel y colaboradores, *Z Gerontol.* 1994 May-Jun;27(3): 182-5; Lanir y colaboradores, *J Biomech Eng.* 1990 Feb;112(1):63-9; Wiest y colaboradores *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Mar;6(3): 176-80; Bert y colaboradores *Biorheology.* 1998 May-Jun;35(3):211-9.
45

La actividad de las enzimas exfoliantes en la piel también desempeña una función en su apariencia joven estética. En el estrato córneo, la capa más exterior de la piel, la cohesión de célula a célula depende principalmente en las proteínas conocidas como las corneodesmosomas. Durante la remodelación y renovación de la piel, las células muertas se desprenden de la superficie de la piel por la acción de proteasas nativas que descomponen las corneodesmosomas, ayudando de esta manera a la exfoliación. Las calicreínas de tejido humano (KLKs) con una
55

familia de proteasas que residen en el estrato corneo y se sabe que se implican directamente en la producción de corneodesmosoma. Kishibe M y colaboradores *J. Biol. Chem.* 2006; 282: 5834-5841.

5 La sobreproducción de lípidos también afecta la apariencia de la piel, así como también del cabello. Por ejemplo, la secreción en exceso de sebo se asocia con piel aceitosa, cabello, y acné; la acumulación en exceso de grasa subcutánea puede dar por resultado celulitis. La celulitis es un tipo desigual, grueso de grasa, que se acumula principalmente en los glúteos y muslos y causa una apariencia "cáscara de naranja" o "de queso contaje". El metabolismo de lípidos se controla parcialmente por los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPARs), que forman un grupo de factores de transcripción nuclear. El PPAR-gamma (PPAR- γ), en particular, se cree que es crítico en una ruta de prealimentación que favorece la diferenciación de y almacenamiento de energía por los adipocitos.

10 Muchos de los procesos fisiológicos en juego en el desarrollo de piel indeseable o cabello tienen contrapartes en microorganismos eucarióticos, tales como levadura, extractos de levadura que se han usado en aplicaciones cosméticas. Por ejemplo, en respuesta al calor, radiación UV y otros estreses, se sabe que la levadura produce factores que promueven la proliferación o viabilidad celular. Ver, por ejemplo, patente norteamericana No. 2,239,345. Los lisados de levadura estresada que contienen tales factores se han descrito y se han indicado para el uso en aplicaciones cosméticas dirigidas a contrarrestar los efectos de ciertos estreses en la piel. Por ejemplo, los lisados de levadura estresada por UV se han usado en aplicaciones cosméticas. Ver, por ejemplo, patentes norteamericanas Nos. 5,643,587; 5,676,956; y 5,776,441. Más recientemente, los lisados de levadura estresada por ozono se han descrito como útiles en proteger las células de la piel de los efectos perjudiciales del ozono. Ver, por ejemplo, patentes norteamericanas Nos. 6,461,857 y 6,858,212 de Scholz y colaboradores; y publicación de solicitud de patente norteamericana Nos. 2003/0198682 y 2006/0110815. No obstante, estos casos anteriores no lograron reconocer ciertos usos cosméticos y no lograron identificar ingredientes activos dentro de los lisados celulares.

25 Por consiguiente, continúa habiendo una necesidad por composiciones cosméticas mejor definidas que proporcionen efectivamente beneficios adicionales de la piel, incluyendo exfoliación, anti-envejecimiento, anti-lípidos, anti-inflamatorios, y/o efectos aclaradores de la piel (o cabello). Por lo tanto, es un objetivo invención proporcionar composiciones y métodos para disminuir la síntesis de la melanina, producción de TNFa, señalización de PPARs, y/o actividad de metaloproteinasas; y/o para incrementar la síntesis del colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KLKs. Es un objetivo adicional de la invención mejorar la apariencia total de la piel y el cabello, y para aclarar la piel y el cabello como es deseado, mediante el uso de tales composiciones.

30 El planteamiento anterior se presenta solamente para proporcionar un mejor entendimiento de la naturaleza de los problemas que confrontan la técnica y no se deben considerar de ninguna manera como una admisión ya que la técnica anterior no debe ser la citación de ninguna referencia en la presente que se considera como una admisión que tal referencia constituya "técnica anterior" a la presente solicitud.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35 De acuerdo con los objetivos anteriores y otros, se ha descubierto sorprendentemente que las fracciones de péptido específicos derivados de levadura estresada y formado en complejo con iones de metal son capaces de disminuir la síntesis de melanina, producción de TNFa, señalización de PPARs y/o degradación del colágeno, y/o incrementar la síntesis del colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KLKs; y de esta manera son agentes benéficos para mejorar la apariencia de la piel y cabello. Se ha descubierto sorprendentemente además que la síntesis de melanina se disminuye por la inhibición de la afluencia de calcio en las células de pigmento, proporcionando un nuevo procedimiento para reducir la hiperpigmentación.

45 Un aspecto de la presente invención se refiere a fracciones de péptido de levadura modificada para el uso en composiciones cosméticas. En particular, se proporcionan composiciones que comprenden una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido que comprende SEQ ID NO: 1, donde el péptido se forma en complejo con iones de metal, preferiblemente iones de metal divalente, tal como iones de zinc. Tales composiciones encuentran uso como agentes anti-lípidos, anti-inflamatorios y/o aclaradores de la piel, así como también en aumentar la exfoliación y/o tratar y/o prevenir signos visibles de envejecimiento de la piel. En algunas modalidades, la fracción de péptido modificada está presente en una cantidad suficiente para disminuir por lo menos uno de síntesis de melanina, producción de TNFa, y/o señalización de PPARs. En algunas modalidades, dirigidas contra los signos de envejecimiento, la fracción de péptido modificada está presente en una cantidad suficiente para disminuir la actividad de metaloproteinasas; incrementar la síntesis de colágeno; incrementar la producción de ácido hialurónico y/o incrementar la actividad de KLKs.

55 Otro aspecto de la presente invención se relaciona al uso cosmético de composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptidos formados en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 para proporcionar por lo menos un beneficio a la piel humana. Tales beneficios incluyen:

- a) tratamiento y/o prevención de líneas finas o arrugas;
- b) reducción del tamaño de poro de la piel;

- c) mejora el grosor, volumen, y/o tirantez de la piel;
- d) mejora en la flexibilidad y/o suavidad de la piel;
- e) mejora en el tono, esplendor, y/o claridad de la piel;
- f) mejora en la textura y/o promoción de retexturización de la piel;
- 5 g) mejora en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- h) mejora en la apariencia de los contornos de la piel;
- i) restauración del lustre y/o brillo de la piel;
- j) reabastecimiento de nutrientes esenciales y/o constituyentes en la piel;
- k) mejora de la apariencia de la piel disminuida por la menopausia;
- 10 l) mejora en la humectación y/o hidratación de la piel;
- m) incrementar en y/o prevenir la pérdida de elasticidad y/o resiliencia de la piel;
- n) mejora en la síntesis de pro-colágeno y/o colágeno;
- o) tratamiento y/o prevención de flacidez o atrofia de la piel;
- p) mejora de exfoliación y/o reducción de resequedad;
- 15 q) tratamiento y/o prevención de hiperpigmentación de la piel;
- r) tratamiento y/o prevención de inflamación, tal como rojez, hinchamiento, y/o ampulosidad;
- s) tratamiento y/o prevención de producción de sebo en exceso; y
- t) tratamiento y/o prevención de celulitis.

20 Las composiciones se pueden aplicar en la piel en necesidad de tratamiento, tal como piel que se beneficiaría de la exfoliación, anti-envejecimiento, anti-lípidos, antiinflamatorios y/o efectos aclaradores de la piel (o cabello) de las composiciones. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de la fracción de péptido de levadura modificada se proporciona en un vehículo cosméticamente aceptable y se aplica tópicamente a un área de la piel durante un tiempo suficiente para producir el efecto deseado. Las formulaciones tópicas preferidas incluyen una loción, crema, ungüento, esencia, gel, o barra. En ciertas modalidades, la fracción de péptido de levadura modificada se usa para aclarar el cabello.

25 Aun otro aspecto de la presente invención se relaciona al uso de inhibidores de afluencia de calcio para tratar la hiperpigmentación. Los inhibidores de afluencia de calcio pueden disminuir la síntesis de melanina al bloquear la entrada de calcio en las células productoras de pigmento. Los inhibidores de afluencia de calcio preferidos incluyen fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptidos que comprenden SEQ ID NO: formada en complejo con zinc; y el difenilborato de 2-aminoetilo compuesto. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de inhibidor de afluencia calcio se proporciona en un vehículo cosméticamente aceptable se aplica tópicamente a un área hiperpigmentada de la piel, para aclarar el área afectada. En algunas modalidades, el inhibidor se combina con por lo menos otro aclarador de la piel. En algunas modalidades, el inhibidor de calcio se usa para aclarar el cabello.

30 Estos y otros aspectos de la invención se entenderán mejor por referencia a la siguiente descripción detallada de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 Se ha descubierto sorprendentemente que una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido que comprende SEQ ID NO: 1 formada en complejo de metal es capaz de disminuir la síntesis de melanina al inhibir la afluencia de calcio en las células de pigmento. Se ha descubierto sorprendentemente además que la fracción de péptido de levadura modificada es capaz de disminuir la producción de TNF α , disminuir la señalización de PPARs, disminuir la actividad de metaloproteinasas, incrementar la síntesis de colágeno, incrementar la producción de ácido hialurónico y/o incrementar la actividad de KLKs.

40 En vista de estos descubrimientos y otros, se contemplan una composición tópica que comprende una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 para ser útil en el aclaramiento de la piel (o cabello), reducir la inflamación, aumentar la exfoliación, y/o controlar la sobreproducción de lípidos, así como también en combatir signos de daño de la piel y envejecimiento de la piel, incluyendo reducir líneas finas y arrugas, conservar la firmeza y volumen de la piel, mejorar la hidratación

resiliencia de la piel, restaurar el lustre y brillo de la piel, y contrarrestar otros signos relacionados con el envejecimiento de la piel. Se contempla además que otros compuestos que inhiben la afluencia de calcio en las células de pigmento pueden encontrar uso en el aclaramiento de la piel y/o cabello.

Fracciones de Péptido de Levadura modificada y Péptidos Formados en Complejo de Metal de las mismas

5 Un aspecto de la presente invención se relaciona a fracciones de péptido modificado de extractos de levadura estresada. Las fracciones comprenden péptidos que tienen la secuencia mostrada en SEQ ID NO: 1, donde los péptidos están en formación de complejo con iones de metal. "Formación en complejo con iones de metal", y términos relacionados tales como "complejo de metal", "formado en complejo de metal", "derivado formado en complejo de metal", "complejo con iones de metal", y similares, se refieren en la presente a un compuesto de coordinación de un péptido central conectado a iones de metal circundantes. El ión de metal puede ser cualquier catión de metal capaz de formar un complejo con uno o más residuos de aminoácidos negativamente cargados del péptido, incluyendo sin limitación, iones de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales de pos-transición, lantánidos, actínidos, metaloides, y similares, o cualquier combinación de los mismos. Típicamente, el ión de metal será de la forma M^{n+} , donde M es cualquier metal o metaloide y n es un número entero de 1 a 4, típicamente 1 o 2.

Como se usa en la presente, "péptido" se refiere a cualquier composición que incluye dos o más aminoácidos unidos conjuntamente por un enlace de péptido. Los péptidos pueden ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 aminoácidos o más en longitud, y corresponden en general a un fragmento de una proteína de longitud completa, donde el fragmento no incluye todos los aminoácidos de la proteína de longitud completa nativa. En algunas modalidades, el péptido puede ser de por lo menos aproximadamente 3, por lo menos aproximadamente 4, por lo menos aproximadamente 5, por lo menos aproximadamente 6, por lo menos aproximadamente 8, por lo menos aproximadamente 10, por lo menos aproximadamente 15, o por lo menos aproximadamente 20 aminoácidos en longitud. En algunas modalidades, el péptido puede ser no más que aproximadamente 200, no más que aproximadamente 100, no más que aproximadamente 50, no más que aproximadamente 30, o no más que aproximadamente 20 aminoácidos en longitud. Por ejemplo, en algunas modalidades preferidas, el péptido incluye menos que aproximadamente 20 aminoácidos, menor que aproximadamente 15 aminoácidos, menor que aproximadamente 10 aminoácidos, o aproximadamente seis aminoácidos, incluyendo la secuencia Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro.

En algunas modalidades, uno o más de los seis aminoácidos en la secuencia Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro se pueden sustituir conservadoramente. Las sustituciones conservadoras adecuadas de aminoácidos son conocidas por aquellas personas de experiencia en esta técnica y se hacen en general sin alterar la actividad biológica de la molécula resultante. Las sustituciones de aminoácidos son típicamente de residuos individuales, pero pueden ser de múltiples residuos, ya sea agrupados o dispersados a lo largo de la secuencia hexamérica. Un aminoácido se puede reemplazar con un residuo de aminoácido de origen natural o no convencional diferente. Tales sustituciones se pueden clasificar como "conservadoras", donde un residuo de aminoácido contenido en el péptido se reemplaza con otro aminoácido de carácter similar ya sea en relación con la polaridad, funcionalidad de cadena lateral, y/o tamaño. Ejemplos incluyen sustituir Phe con Met, Leu o Tyr; sustituir Val con He o Leu; o sustituir Ala con Gly o Ser.

Además se apreciará que los péptidos pueden contener aminoácidos diferentes a los 20 aminoácidos comúnmente referidos como los 20 aminoácidos de origen natural, y que muchos aminoácidos, incluyendo los aminoácidos terminales, se pueden modificar en un péptido dado, ya sea por procesos naturales tal como glicosilación y otras modificaciones pos-traduccionales, o por técnicas de modificación química, tales como aquellas bien conocidas en el campo. Entre las modificaciones conocidas que pueden estar presentes en los péptidos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, ramificación, reticulación, ciclización, formación de enlaces de disulfuro, dimetilación, glicosilación, hidroxilación, yodación, metilación, oxidación, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación y ubiquitinación.

En algunas modalidades, 1 péptido consiste esencialmente de una secuencia de aminoácidos que corresponde a SEQ ID NO: 1. "Consiste esencialmente de" propone que el péptido excluya secuencias adicionales y otros componentes composicionales que afectarían materialmente la capacidad del péptido para disminuir efectivamente la síntesis de melanina, producción de TNFa, señalización de PPARs, y/o degradación de colágeno, y/o incremento de la síntesis de colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KLKs. La capacidad de afectar tales funciones se puede determinar por una persona de experiencia ordinaria en el campo usando, por ejemplo, ensayos, tales como ensayos *in vitro* descritos en la presente (ver, Ejemplos 1-7 y 13 posteriormente) u otros ensayos conocidos en la técnica para someter a prueba la síntesis de melanina, producción de TNFa, expresión o señalización de PPARs, síntesis de colágeno, degradación de colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KLKs.

Las fracciones de péptido de levadura modificada de la presente invención se pueden obtener directamente de ciertas levaduras, por ejemplo, de *Saccharomyces cerevisiae*. Por ejemplo, las fracciones de péptido de levadura se pueden obtener de extractos de levadura estresada, preparados al desarrollar levadura sobre medios nutricionales, por ejemplo, usando procesos de fermentación estándares conocidos por aquellas personas expertas en la técnica, someter la levadura a estrés y luego lisar las células. Las células en desarrollo se someten a uno o más estreses, en

general en dosis subletales. Los estreses incluyen, por ejemplo, calor, radiación UV, rayos X, peróxido de hidrógeno, ozono, contaminantes, lesión química u otras condiciones adversas. Una "levadura estresada" es una levadura que se ha sometido a la exposición a uno o más de tales estreses. Un "extracto de levadura estresada" es un lisado obtenido de levadura desarrollada sobre un medio nutricional que estuvo en algún punto expuesto a uno más estreses y se exterminó subsecuentemente para proporcionar una composición que comprende composiciones de levadura. "Extracto de levadura" se refiere a un lisado obtenido de la levadura desarrollada sobre un medio nutricional y exterminada subsecuentemente para proporcionar una composición que comprende componentes de levadura que incluyen, pero no se limitan a, material de proteína celular, material nuclear celular, material citoplásmico celular, material protoplásmico celular, componentes de pared celular, y/o el caldo de nutrientes. El término "levadura" puede abarcar una sola célula de levadura, múltiples células de levadura y/o un cultivo de células levadura.

La levadura usada puede ser de varios géneros conocidos por aquellas personas expertas en la técnica, donde se determina que péptidos que comprenden SEQ ID NO: 1 son obtenibles de las mismas. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se sugiere que la levadura responda a estreses, tales como radiación UV, al generar componentes celulares, incluyendo proteínas, que son capaces de contrarrestar los efectos perjudiciales del estrés, y que se han descubierto sorprendentemente que también frecen diferentes beneficios adicionales a las células de la piel humana, como se enseña en la presente. La expresión de tales proteínas se puede inducir o regular por incremento en respuesta al estrés. Las proteínas inducidas o reguladas por incremento incluyen proteínas que han sido llamadas "proteínas de choque de calor" de levadura (hsp), también llamadas "proteínas de respuesta al estrés". Ver, por ejemplo, la patente norteamericana No. 2,239,345. Se sabe que las proteínas de choque de calor mejoran la proliferación celular y/o viabilidad celular frente a condiciones adversas, por ejemplo al reemplazar funciones celulares deshabilitadas por el estrés, o al actuar como chaperones moleculares para proteger las estructuras nativas estructuras nativas, tal como al modificar el plegamiento de proteínas.

Por ejemplo, las proteínas de levadura inducidas o reguladas por incremento en respuesta al estrés, tal como exposición a rayos UV, se pueden determinar al comparar las proteínas presentes en los extractos de levadura estresada para aquellos presentes en los extractos de levadura no sometidos a los mismos estreses, usando por ejemplo electroforesis en gel de poliacrilamida bidimensional comparativa. Ver, por ejemplo, publicación de solicitud de patente norteamericana 2006/0110815. Otro procedimiento implica ejecutar un microensayo de genes de levadura para identificar los genes de levadura cuya expresión cambia en respuesta al estrés, por ejemplo, para determinar qué genes se inducen, se regulan por incremento, se apagan, o se regulan por decremento en respuesta al estrés. Tales comparaciones pueden indicar un número de proteínas de choque de calor de levadura inducidas o reguladas por incremento en respuesta al estrés, y las proteínas identificadas se pueden analizar para determinar si contienen SEQ ID NO: o no. Diferentes levaduras que se pueden analizar incluyen, sin limitación: *Arthroascus*, *Aureobasidium*, *Botryosascus*, *Brettanomyces*, *Candida*, *Citeromyces*, *Clavispora*, *Cryptococcus*, *Debaryomyces*, *Dekkera*, *Filobasidium*, *Guilliermondella*, *Hansenula*, *Haneseniaspora*, *Hormoascus*, *Klockera*, *Kluyveromyces*, *Leucosporidium*, *Lipomyces*, *Malassezia*, *Metschnikowia*, *Nadsonia*, *Nematospora*, *Oosporidium*, *Pachysolen*, *Pachytichospora*, *Penicillium*, *Pichia*, *Prototheca*, *Rhodosporeidium*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Saccharomyces codes*, *Saccharomycopsis*, *Schizosaccharomyces*, *Schwanniomyces*, *Sporobolomyces*, *Sporopachydermia*, *Tremella*, *Trichosporan*, *Trigonopsis*, *Torulasporea*, *Torulopsis*, *Williopsis*, *Yarrowia*, *Zygosaccharomyces* y similares, y cualquiera de esas encontradas para producir proteínas o péptidos que comprenden SEQ ID NO: 1 se pueden usar, así como también combinaciones de las mismas. La SEQ ID NO: 1 también se ha descubierto en proteínas transmembrana de *Saccharomyces cerevisiae* y también pueden ocurrir en las proteínas transmembrana de una o más de otras especies, tal como una o más de las otras especies de levadura listadas en lo anterior.

En algunas modalidades, la levadura usada es del género *Saccharomyces*. En ciertas modalidades preferidas, la levadura es *Saccharomyces cerevisiae*, también conocida como la levadura de panadero. También, ciertos tipos de levaduras se pueden excluir en algunas modalidades. Por ejemplo, en algunas modalidades, la levadura usada no es una levadura de vino (por ejemplo, como se describe en la patente francesa No. FR 2904552 y patente japonesa No. JP 2003252743) y/o no *Candida parapsilosis* (por ejemplo, como se describe en la patente coreana No. KR 2005095167).

La una o más especies seleccionadas de levadura se pueden desarrollar en una temperatura controlada sobre medios nutricionales, que también son referidos como medios nutrientes o medios de crecimiento. Típicamente el medio contiene aminoácidos, peptonas, fragmentos de péptido de peso molecular bajo, y otros ingredientes de medios de crecimiento comunes. Un medio de crecimiento preferido es "medio de fermentación de levadura", que se describe en the Handbook of Microbiological Media, publicada por CRC Press. Métodos para desarrollar levadura son conocidos por aquellas personas expertas en la técnica. Por ejemplo, levadura se puede desarrollar en un recipiente de fermentación abierto al aire, o al usar un fermentador biológico sellado, por ejemplo, disponible de New Brunswick Scientific, Edison, N.J. En algún punto, las células en crecimiento se someten a uno o más estreses, en general en dosis subletales. Los estreses incluyen, por ejemplo, calor, radiación UV, rayos X, peróxido de hidrógeno, ozono, contaminantes, lesión química u otras condiciones adversas. Típicamente, el estrés se usa en una cantidad para causar una respuesta en la levadura, por ejemplo, para inducir la producción de proteínas de choque de calor, que todavía es subletal a la levadura. Por subletal se propone que por lo menos aproximadamente 1% de la levadura sobreviva después de la exposición al estrés. En algunas modalidades, por lo menos aproximadamente

1%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, o por lo menos aproximadamente 80% de la levadura sobreviva al tratamiento.

En algunas modalidades preferidas, las células de levadura vivientes se estresan con luz UV, más preferiblemente a 285 nm. Como se plantea en lo anterior, las células responden al producir varias sustancias protectoras. Los cambios bioquímicos de la célula se pueden supervisar, por ejemplo, al someter a ensayo la absorción de 256 a 258 nm con un espectrofotómetro UV. El grado de exposición de UV puede afectar las proteínas, que incluyen proteínas de choque de calor, que se producen, y las cantidades de las mismas. La levadura se puede exponer a la radiación UV durante varios minutos a varios días, dependiendo del tipo de levadura, longitud de onda usada, velocidades de aireación, temperatura, y similares. En general, la exposición a luz UV se continúa por hasta varios días, hasta que se completa el mecanismo protector bioquímico complejo.

En algunas modalidades, la levadura se expone a longitud(es) de onda de radiación UV durante un período de tiempo que permite una porción máxima, cerca de máxima, o apreciable de la levadura para producir componentes celulares efectivos en proporcionar un beneficio a la piel o cabello humano, por ejemplo, en mejorar la apariencia del cabello o piel. En ciertas modalidades preferidas, la levadura se expone a longitud(es) de onda de radiación UV durante un período de tiempo que permite una porción máxima, cerca de máxima o apreciable de la levadura para producir componentes celulares efectivos contra condiciones de la piel no deseadas, incluyendo hiperpigmentación, inflamación, sobreproducción de lípidos, y/o signos de envejecimiento visibles. Por ejemplo, levadura se puede exponer a longitud(es) de onda de radiación UV durante un período de tiempo que permite una porción máxima, más cerca de máxima o apreciable de la levadura para producir componentes celulares capaces de disminuir una o más de síntesis de melanina, producción de TNF α , señalización de PPARs, y actividad de metaloproteinasa; y/o incrementar la síntesis de colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KLKs. En ciertas modalidades preferidas, la levadura se expone longitud(es) de onda de radiación UV durante un período de tiempo que permite una porción máxima, cerca de máxima o apreciable de la levadura para producir por lo menos una proteína de choque de calor, más preferiblemente donde la(s) proteína(s) de choque de calor incluye(n) por lo menos una porción de péptido capaz de disminuir una o más de síntesis de melanina, producción de TNF α , Señalización de PPARs, y actividad de metaloproteinasa; y/o incrementar uno o más de síntesis de colágeno, producción de ácido hialurónico, y actividad de KLKs. En ciertas modalidades particularmente preferidas, la levadura se expone a longitud(es) de onda de radiación UV durante un período de tiempo que permita una porción máxima, cerca de máxima, o apreciable de la levadura para producir proteínas de choque de calor que incluyen un péptido que comprende SEQ ID NO: 1 (Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro).

La levadura estresada luego se puede lisar para obtener un extracto de levadura estresada, por ejemplo, la fermentación se puede llevar a una detección al descomponer las paredes celulares con una enzima proteolítica adecuada. La levadura se puede lisar mediante una variedad de métodos conocidos por una persona experta en la técnica, incluyendo pero no limitado a, enzimas, agitación de alta velocidad autólisis, cambios en el medio de crecimiento y/o cambios en el pH. El extracto de levadura estresada contiene típicamente componentes solubles en agua e insolubles en agua. Los componentes insolubles en agua se pueden separar y remover para proporcionar extractos de levadura estresada que comprenden componentes solubles en agua. Por ejemplo, el material de la pared celular insoluble se puede separar con centrifuga y protoplasma celular recolectado. En algunas modalidades, el extracto de levadura es soluble en agua, o sustancialmente soluble en agua. "Soluble en agua" significa típicamente que 0.1 gramo de componentes de levadura se disuelven en un gramo de agua.

Los extractos de levadura estresada se pueden purificar además, como se desee, mediante cualquier variedad de medios conocidos por aquellas personas expertas en la técnica incluyendo, pero no limitado a, cromatografía, destilación por vapor, extracción con solvente, centrifugación, decantación, filtración, y/o carbono

En ciertas modalidades preferidas, el extracto se fracciona usando sistemas de centrifugación, filtración y/o cromatografía para aislar una fracción de péptido dominante. El extracto de levadura estresada se puede purificar para enriquecer los péptidos de peso molecular pequeño, dentro de un intervalo de 1000 a 3000 Da, en donde los péptidos que comprenden el péptido hexamérico Phe-Val-Ala-P o-Phe-Pro es la fracción dominante. Los péptidos se pueden aislar sustancialmente de otros componentes de los extractos de levadura estresada, e incluyen preferiblemente menor que las proteínas de longitud completa de las cuales se derivan.

En algunas modalidades, el péptido hexamérico solo se sintetiza, por ejemplo, usando síntesis química automatizada o medios recombinantes, y se vuelve adicionar a la fracción de péptido de levadura, por ejemplo, para incrementar artificialmente la concentración del péptido hexamérico en la fracción de péptido de levadura. Por ejemplo, las moléculas relativamente cortas se pueden sintetizar usando síntesis de péptido química estándar como un solo péptido contiguo. La síntesis de fase sólida se puede usar, en la cual el aminoácido C-terminal de la secuencia se une a un soporte insoluble seguido por la adición secuencial de los aminoácidos restantes en la secuencia. Las técnicas para síntesis de fase sólida se describen, por ejemplo, por Barany and Merrifield, Solid-Phase Peptide Synthesis; pp. 3 284; in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology. Vol. 2: Special Methods in Peptide Synthesis, Part A.; in Merrifield, y colaboradores (1963) J. Am. Chem. Soc, 85: 2149 2156; y en Stewart y colaboradores (1984) Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed. Pierce Chem. Co., Rockford, ILL.

El péptido hexamérico también se puede sintetizar usando sistemas de expresión recombinantes. En general, esto

implica crear una secuencia de DNA que codifique el péptido deseado, colocar el DNA en un casete de expresión bajo el control de un promotor particular, expresar el péptido en un hospedero, aislar el péptido estresado y, si es requerido, volver a naturalizar el péptido. Ver, por ejemplo, patente norteamericana No. 7,030,231. Los péptidos que codifican el DNA que comprenden SEQ ID NO: 1 se pueden preparar mediante cualquier método adecuado incluyendo, por ejemplo, clonación y restricción de secuencias apropiadas o síntesis química directa o métodos tales como el método de fosfotriéster de Narang y colaboradores (1979) Meth. Enzymol. 68:90-99; el método de fosfodiéster de Brown y colaboradores (1979) Meth. Enzymol. 68: 109-151; el método de dietilfosforamidita de Beaucage y colaboradores (1981) Tetra. Lett., 22: 1859-1862; y el método de soporte sólido de la patente norteamericana No. 4,458,066. La síntesis química puede producir un solo oligonucleótido de hebra, que se puede convertir en DNA de doble hebra mediante la hibridación con una secuencia complementaria o mediante polimerización con una DNA polimerasa usando la hebra individual como una plantilla.

Alternativamente, las secuencias se pueden clonar y las subsecuencias apropiadas se pueden escisar usando enzimas de restricción apropiadas. La secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido hexamérico luego se puede ligar en un vector que tiene los sitios de restricción correspondientes apropiados. Los sitios de restricción apropiados también se pueden adicionar al ácido nucleico que codifica el péptido mediante mutagénesis dirigida al sitio. La secuencia se puede expresar en una variedad de células hospederas, incluyendo levadura, *E. coli*, otros hospederos bacterianos, y varias células eucarióticas superiores tales como las líneas de células COS, CHO y HeLa, así como también líneas de células de mieloma. La secuencia recombinante se enlazaría operativamente a las secuencias de control de expresión apropiadas para cada hospedero. Una persona de experiencia reconocería que las modificaciones se pueden hacer a los péptidos y disminuir su actividad biológica. Algunas modificaciones se pueden hacer para facilitar la clonación expresión de la molécula. Tales modificaciones son bien conocidas por aquellas personas de experiencia en la técnica e incluyen, por ejemplo, una metionina adicionada en la aminoterminal para proporcionar un sitio de iniciación, aminoácidos adicionales (por ejemplo, poli His) colocados en cualquier terminal para crear sitios de restricción convenientemente localizados o codones de terminación secuencias de purificación.

Los vectores de expresión se pueden transferir en la célula hospedera seleccionada mediante métodos bien conocidos, tales como la transformación de cloruro de calcio para *E. coli* tratamiento con fosfato de calcio o electroporación para células de mamífero. Las células transformadas por los plásmidos se pueden seleccionar por resistencia a antibióticos conferida por los genes contenidos en los vectores de expresión, tales como los genes amp, gpt, neo y hyg. Una vez expresado, el(s) péptido(s) recombinante(s) se puede purificar de acuerdo con los procedimientos estándares de la técnica, incluyendo precipitación por sulfato de amonio, columnas de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares. Ver, en general, R. Scopes, (1982) Protein Purification, Springer-Verlag, N. Y.; Deutscher (1990) Methods in Enzymology Vol. 182: Guide to Protein Purification., Academic Press, Inc. N. Y. El péptido se puede purificar y/o concentrar para dar una forma adecuada para uso cosmético. Como es conocido por aquellas personas de experiencia en la técnica, la composición de péptido se puede someter a prueba para determinar su conveniencia para uso cosmético, como se plantea en lo anterior. Los péptidos sintetizados que comprenden SEQ ID NO: 1 luego se pueden adicionar a una fracción de péptido de levadura aislada, como se describe en lo anterior. El péptido hexamérico así como también las fracciones de péptido de levadura que comprenden el péptido como una fracción dominante también son comercialmente disponibles, por ejemplo, PeptamideMR 6 (INCI nombre Hexapéptido 11), disponible de Arch Personal Care Products, L.P., South Plainfield, NJ (www.archpersonalcare.com).

Las fracciones de péptido de levadura luego se pueden modificar mediante la formación en complejo con uno o más iones de metal para dar fracciones de péptido de levadura modificada. Como se usa en la presente (fracción de péptido de levadura modificada), junto con términos relacionados tal como "fracción de péptido modificada", se usan en la presente para referirse a una fracción de péptido de un extracto de levadura que contiene uno o más péptidos formados en complejo de metal, es decir por lo menos un péptido formado en complejo con iones de metal. Por ejemplo, la fracción de péptido de levadura se puede lavar con una solución de sal de metal acuosa para formar complejos entre los iones de metal y uno o más péptidos en la fracción. La sal de metal puede comprender, sin limitación, sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales de postransición, lantánidos, actínidos, metaloides, y similares, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades preferidas, la sal de metal es una sal de metal divalente, tal como aquella de calcio (Ca^{2+}), cobre (Cu^{2+}), magnesio (Mg^{2+}), manganeso (Mn^{2+}), berilio (Be^{2+}), zinc (Zn^{2+}), y similares; y la sales pueden incluir sulfatos, bromuros, cloruros, fosfatos, acetatos, y similares. Algunas modalidades particularmente preferidas usan sales de zinc, tales como, por ejemplo, bromuro de zinc, cloruro de zinc, fosfato de zinc, acetato de zinc, sulfato de zinc, y similares. Por ejemplo, la fracción de péptido de levadura se puede lavar con una solución de sulfato de zinc acuosa, aun más preferiblemente una solución de sulfato de zinc acuosa saturada, para formar complejos de zinc con los péptidos, incluyendo un complejo de zinc, con el péptido que comprende SEQ ID NO: 1.

Después de que la reacción ha procedido a la terminación, los aniones residuales y los iones de metal libres, si los hay, se pueden remover por la cromatografía en columna de intercambio iónico. Es decir, los complejos de metal formados se pueden ejecutar sobre una columna de intercambio iónico, para remover, por ejemplo, iones no formados en complejo en exceso. Esto puede proporcionar péptidos formados en complejo de metal que son libres, sustancialmente libres, o aun completamente libres de sales de metal e iones de metal libres. La composición

resultante es una fracción de péptido modificado del extracto de levadura, la modificación que es la formación de complejos con metal adicionado. El péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede constituir de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 5% en peso; de manera preferente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 3% en peso; y de manera más preferente de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 0.1% en peso, con base en el peso total de esta fracción de péptido modificado del extracto de levadura. Otros componentes restantes de la fracción de péptido de levadura modificada pueden incluir, por ejemplo, otros péptidos de peso molecular bajo, oligopéptidos, azúcar y oligosacáridos. Con base en estas enseñanzas en la presente, serán evidentes otros procedimientos para aquellas personas de experiencia en la técnica para generar fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 de fracciones de péptido de levadura adecuadas.

Las composiciones cosméticas de la presente invención comprenden en general una cantidad de fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo que comprende SEQ ID NO: 1 efectivo para proporcionar un beneficio a la piel humana. En modalidades preferidas, las composiciones comprenden una cantidad de fracción de péptido modificado y/o una cantidad de péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 efectivo para disminuir la síntesis de melanina, producción de TNF α , señalización de PPARs, y/o actividad de metaloproteinasas; y/o para incrementar la síntesis de colágeno, producción de ácido hialurónico, y/o actividad de KKKs. En ciertas modalidades preferidas, la composición cosmética comprende una cantidad de péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente en peso con base en el peso total de la composición; de manera preferible de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 3% en peso con base en el peso total de la composición; más preferiblemente de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición. Las cantidades anteriores se refieren a una "cantidad activa" de la fracción de péptido de levadura modificada, tal como la cantidad de péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1. El término "cantidad activa" se refiere a la cantidad de fracción de péptido modificado y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, sin diluyente, solvente, portador, relleno o similares. Las composiciones cosméticas descritas en la presente encuentran uso como agentes exfoliantes, anti-envejecimiento, anti-lípidos, anti-inflamatorios, y/o aclaradores de piel (o cabello) por ejemplo, como se detalla posteriormente.

Uso Cosmético de Fracciones de Péptido de Levadura Modificada y Composiciones Relacionadas

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso cosmético de composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1/u otros inhibidores de afluencia de calcio. Las composiciones cosméticas actúan sorprendentemente para incrementar una o más de actividad de KKKs, producción de ácido hialurónico, síntesis de colágeno; y/o para disminuir uno o más de actividad de metalocolagenasa, señalización de PPARs, producción de TNF α , y síntesis de melanina, y por consiguiente encuentran uso en productos exfoliantes, anti-envejecimiento, anti-lípidos, anti-inflamatorios, y/o aclaradores de la piel (o cabello).

En algunas modalidades, se proporciona un método para proporcionar por lo menos un beneficio a la piel humana, donde el método comprende tópicamente aplicar a la piel en necesidad del mismo por lo menos una composición descrita en la presente en un vehículo cosméticamente aceptable. La composición comprenderá una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada; péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1; y/u otro inhibidor de afluencia de calcio. Una "cantidad efectiva" proporciona un beneficio particular a la piel se refiere a la cantidad activa de fracción modificado, o péptido formado en complejo de metal, o inhibidor de afluencia de calcio suficiente para proporcionar una mejora clínicamente medible en la manifestación particular de la piel cuando se aplica durante un tiempo suficiente. Tales beneficios incluyen sin limitación, lo siguiente.

- a) tratamiento y/o prevención de líneas finas o arrugas;
- b) reducción del tamaño de poro de la piel;
- c) mejora el grosor, volumen, y/o tirantez de la piel;
- d) mejora en la flexibilidad y/o suavidad de la piel;
- e) mejora en el tono, esplendor, y/o claridad de la piel;
- f) mejora en la textura y/o promoción de retexturización de la piel;
- g) mejora en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- h) mejora en la apariencia de los contornos de la piel;
- i) restauración del lustre y/o brillo de la piel;

- j) reabastecimiento de nutrientes esenciales y/o constituyentes en la piel;
- k) mejora de la apariencia de la piel disminuida por la menopausia;
- l) mejora en la humectación y/o hidratación de la piel;
- m) incrementar en y/o prevenir la pérdida de elasticidad y/o resiliencia de la piel;
- 5 n) mejora en la síntesis de pro-colágeno y/o colágeno;
- o) tratamiento y/o prevención de flacidez o atrofia de la piel;
- p) mejora de exfoliación y/o reducción de resequedad;
- q) tratamiento y/o prevención de hiperpigmentación de la piel;
- r) tratamiento y/o prevención de inflamación;
- 10 s) tratamiento y/o prevención de producción de sebo en exceso; y
- t) tratamiento y/o prevención de celulitis.

Las composiciones de la invención se pueden aplicar en la piel en necesidad de tratamiento, tal como la piel que sufre de una deficiencia o pérdida en cualquiera de los atributos o condiciones anteriores, o que de otra manera es envejecimiento, anti-lípidos, anti-inflamatorios y/o aclaradores de la piel de la composición, por ejemplo, como se describe en la presente. Por ejemplo, la fracción de péptido modificado que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 y/u otro inhibidor de afluencia de calcio se puede proporcionar en un vehículo cosméticamente aceptable, aplicado tópicamente a un área deseada de la piel, y dejar permanecer sobre el área en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir una característica o condición no deseada de la piel y/o para mejorar la apariencia estética de la piel. Por ejemplo, los beneficios exfoliantes se pueden llevar a cabo dentro de minutos, mientras que otros beneficios pueden requerir períodos más prolongados de tiempo sobre la piel.

“Condición de la piel” se usa intercambiamente en la presente con “desorden de la piel”. “Tratamiento” como se usa en la presente, así como también términos relacionados tal como “tratar” o “que trata” se refiere a erradicar, reducir, mejorar, o revertir una o más de las características no deseadas asociadas con la condición de la piel que se trata, tal que el consumidor percibe una mejora u otro beneficio de tratamiento con respecto a la condición. “Prevención” como se usa en la presente, así como también términos relacionados tal como “previenen” o “que previenen”, se refiere a permitir que la piel no se afecte por la condición de un beneficio que sirve para evitar, retardar, impedir, o minimizar una o más características no deseadas asociadas con la condición de la piel que se previene. Tales beneficios que preventivos incluyen, por ejemplo, retrasar el desarrollo de la condición, reducir la duración, severidad, o intensidad de una o más características indeseadas con la condición si se desarrolla eventualmente.

Hiperpigmentación

En ciertas modalidades, las composiciones cosméticas descritas en la presente se pueden usar para tratar y/o prevenir hiperpigmentación de la piel y/o aquella el cabello, por ejemplo, para aclarar el cabello o la piel. En algunas modalidades particularmente preferidas, una composición que comprende una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo que comprende SEQ ID NO: 1 se aplica tópicamente a la piel o cabello, por ejemplo a un área de la piel o cabello hiperpigmentado. La “Hiperpigmentación” como se usa en la presente y a menos que se indique especialmente de otra manera, se refiere a “hiperpigmentación mediada por melanocitos”, significa que la coloración es exclusivamente, en su mayoría, o por lo menos sustancialmente causada por la acción de melanocitos, células productoras de pigmentos que sintetizan la melanina.

La hiperpigmentación incluye cualquier coloración de la piel o cabello de un individuo que es más oscura que la deseada por el individuo y que es causada por melanocitos. Tal pigmentación no deseada también se puede llamar decoloración. Las áreas hiperpigmentadas de la piel incluyen áreas de hiperpigmentación discretas o moteadas. Las áreas de hiperpigmentación discretas pueden ser áreas uniformes, distintas de color más oscuro y pueden presentarse como puntos cafés o pecas sobre la piel, incluyendo marcas comúnmente llamadas manchas de pigmento o “manchas de la edad”. Las áreas de hiperpigmentación moteadas de la piel pueden ser manchas oscuras que son más grandes y más irregulares en tamaño y forma que las áreas de pigmentación discreta. Las áreas de hiperpigmentación también incluyen áreas de piel bronceada, por ejemplo, piel bronceada debido a la exposición UV. El cabello hiperpigmentado incluye cualquier sombra de cabello que es más oscura que la deseada.

La hiperpigmentación de la piel puede ser causada por cualquier variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, genética, exposición UV o al sol, edad, cicatriz, o decoloración debido a la lesión de la piel, incluyendo laceraciones, quemaduras, quemaduras solares, acné u otras condiciones dermatológicas, y similares. Por ejemplo, las áreas hiperpigmentadas de la piel incluyen parches melásmicos. El melasma es un desorden de la piel común que implica

decoloración de la piel facial, particularmente prevalente en mujeres embarazadas, en donde es llamado chloasma faciei o cloasma. Los parches melásmicos (o cloásmicos) pueden presentarse como parches irregulares, café oscuro sobre la cara, particularmente sobre las mejillas superiores, nariz, labios, labio superior y frente. Los parches se desarrollan frecuentemente de manera gradual a través del tiempo y en general no dan comezón o de otra manera duelen, pero pueden afectar negativamente la apariencia de un individuo. La hiperpigmentación de la piel también se refiere a áreas bajo el brazo, por ejemplo, que han llegado a ser o están siendo más oscuras que lo deseado.

La hiperpigmentación de la piel puede o no incluir áreas bajo los ojos de un individuo que son más oscuras que el deseado por el individuo, referidos comúnmente como “círculos oscuros bajo el ojo” o “círculos oscuros”. Los círculos oscuros son usualmente áreas uniformes, redondas de pigmentación debajo de cada ojo, que pueden ser causados por herencia, alergias, cansancio, u otras causas. El tratamiento de la hiperpigmentación, en algunas modalidades, excluye tratamiento de decoloración y/o flacidez en la piel facial abajo de los ojos. Notablemente, la hiperpigmentación bajo el ojo no es un problema de pigmentación simple mediada por melanocitos. Ver, por ejemplo, patente norteamericana No. 5,643,587. Las etiologías incluyen mal funcionamiento circulatorio, tal como permeabilidad vascular incrementada que causa fuga debajo de la superficie de la piel, inflamación, exposición al medio ambiente, y el problema no responde bien en general a hipopigmentación conocida o compuestos aclaradores de la piel. De hecho, la composición tópica usada para reducir la coloración debajo del ojo en ese caso incluyó un alto porcentaje de fosfato de ascorbilo, que solo es un aclarador de la piel conocido esta manera puede haber sido responsable por el aclaramiento de la piel debajo del ojo. El ejemplo 14 posterior confirma además que los extractos de levadura estresada descritos en la patente norteamericana 5,643,587, no actúan para reducir la hiperpigmentación debajo del ojo, en ausencia de fosfato de ascorbilo y en ausencia de péptidos formados en complejo del metal de la presente invención.

El tratamiento de hiperpigmentación o piel/cabello hiperpigmentado se refiere a erradicar, reducir, mejorar, o revertir una o más de las características no deseadas asociadas con la hiperpigmentación, tal como producir un aclaramiento perceptible de la piel o cabello en el área afectada. El aclaramiento de las áreas hiperpigmentado de la piel puede ser deseable, en particular, en disminuir las manchas de la edad; aclarar un bronceado solar; optimizar tonos de la piel, por ejemplo, en áreas de hiperpigmentación moteadas; en tratar parches melásmicos y cloásmicos, pecas, cicatrices después de la quemadura, e hiperpigmentación pos-lesión. Prevenir la hiperpigmentación o piel hiperpigmentado se refiere a permitir que la piel, todavía no afectada por la hiperpigmentación, un beneficio que sirve para evitar, retardar, impedir, o minimizar una o más características no deseadas asociadas con la hiperpigmentación de la piel, tal como reducir la oscuridad o tamaño de las áreas hiperpigmentadas que se desarrollan eventualmente. Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptidos formados en complejo que comprenden SEQ ID NO: 1 que son capaces de tratar y/o prevenir la piel hiperpigmentada se pueden referir como “aclaradores de la piel”. Cuando se usan para aclarar el cabello, se pueden referir como “aclaradores de cabello”. “Aclarar” y términos relacionados se refiere a cualquier proceso que hace las áreas indeseablemente oscuras más claras, e incluye los conceptos de coloración, hipopigmentación, blanqueado y/o despigmentación. Las composiciones usadas en las aplicaciones de hiperpigmentación comprenderán una cantidad efectiva de fracción de péptido de levadura modificada, y/o péptido(s) formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación, tal como, por ejemplo, para aclarar el cabello/piel en un área afectada.

La pigmentación de la piel (incluyendo los labios) y cabello se determina por el nivel y tipo de melanina presente en la epidermis o fibra del cabello. Por ejemplo, mientras que el nivel epidérmico de la DHI-melanina es mayor, el tipo más oscuro de melanina, es más oscura la piel. Como se observa en lo anterior, la melanina se sintetiza en organelos especializados llamados melanosomas dentro de las células de pigmento (también llamadas células productoras de pigmento o melanocitos), y el proceso comienza con la conversión de la tirosina de aminoácido a dopaquinona por la enzima tirosinasa. La mayoría de otros procedimientos aclaradores de la piel han dependido de inhibidores de tirosinasa aplicados a la piel para disminuir la síntesis de melanina. Ver, por ejemplo, patente coreana No. KR 2005095167; y patentes japonesas Nos. JP 2003252743, y JP 61260009. Estos casos, sin embargo, así como también las patentes japonesas Nos. JP 2002234828 y JP 2001151631, usaron extractos obtenidos de levadura no estresada, es decir, de levadura que no había sido expuesta a uno o más estreses. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido modificado que comprenden péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 no dependen de un inhibidor de tirosina para disminuir la síntesis de melanina, pero parece que tienen un mecanismo diferente de acción. De hecho, se ha descubierto sorprendentemente que las composiciones de la presente invención disminuyen la síntesis de melanina al inhibir la afluencia de calcio en las células de pigmento. Adicionalmente, se ha descubierto sorprendentemente que las composiciones que comprenden otros inhibidores de afluencia de calcio también se pueden usar en aplicaciones cosméticas contra la hiperpigmentación. Ver posteriormente el Ejemplo 1.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se relaciona al uso cosmético de composiciones que comprenden un inhibidor de afluencia de calcio para aclarar la piel y/o cabello. Un “inhibidor de afluencia de calcio” como se usa en la presente se refiere a cualquier compuesto que actúa para disminuir, reducir, bloquear, o de otra manera inhibir la entrada de calcio en las células de pigmento. El término se usa intercambiamente en la presente con “inhibidor de canal de calcio”. Los inhibidores de afluencia de calcio incluirán compuestos conocidos en la técnica para regular la entrada de calcio en las células de pigmento, tales como, sin limitación, difenilborato de 2-aminoetilo (2 -APB). Por ejemplo, este compuesto se sabe que bloquea específicamente la entrada de calcio en las

células, incluyendo en las células de pigmento. Otros inhibidores de afluencia de calcio conocidos incluyen, sin imitación, Aminohexahidrofluoreno, Bepridil, Calciclutina, Calciseptina, Cloruro de Calmidazolio, Nifedipina, Verapamil, FS2 (Dendroaspis polilepis polilepis), Galanina, Protopina, Tetrahidropalmatina, Somatostatina-14, L-Estefolidinealverina y sus sales; así como también manganeso y sus sales, magnesio y sus sales. Ver, por ejemplo, EP 1419764; publicación de solicitud de patente internacional No. WO 2006048671; y publicación de solicitud de patente norteamericana No. 2009/0028826. Las composiciones cosméticas que comprenden inhibidores de afluencia de calcio actúan sorprendentemente para disminuir la síntesis de melanina, y por consiguiente encuentran uso en los productos aclaradores de la piel o cabello, por ejemplo, para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación de la piel, o decolorar el cabello. Los inhibidores de afluencia de calcio que son capaces de tratar y/o prevenir la piel hiperpigmentada también pueden ser referidos como "aclaradores de la piel". Cuando se usan para aclarar el cabello, también se pueden referir como "aclaradores de cabello". Las composiciones usadas en las aplicaciones de hiperpigmentación comprenderán una cantidad efectiva de uno o más inhibidores de afluencia de calcio para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación, tal como, por ejemplo, para aclarar el cabello/piel en un área afectada.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido modificado que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, y/u otro inhibidor de afluencia de calcio, en una cantidad suficiente para disminuir la síntesis de melanina en un área dada de la piel (o cabello) cuando se aplican tópicamente a los mismos. Como se usa en la presente, "disminuir la síntesis de melanina" y expresiones relacionadas se refiere a reducir la cantidad de uno o más de los diferentes tipos de melanina biosintetizada en la piel y/o depositada en el cabello, y en particular se refiere a reducir la hiperpigmentación mediada por melanocitos. Sin que se desee ser limitado por la teoría, la disminución en la melanina se cree que es causada por una inhibición de la afluencia de calcio en las células de pigmento, como se observa en lo anterior. Preferiblemente, la disminución en la síntesis de melanina da por resultado aclaramiento perceptible de la piel (o cabello) que recibe tratamiento, aunque alguna biosíntesis de melanina persiste (y alguna afluencia de calcio persiste). Por ejemplo, en algunas modalidades, la síntesis de melanina se reduce por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%, comparado con la síntesis de melanina en la ausencia de una composición que comprende un aclarador de piel (o cabello). En algunas modalidades, la afluencia de calcio se reduce por lo menos aproximadamente 20%, por lo menos aproximadamente 40%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 95%, comparado con la afluencia de calcio en la ausencia de una composición que comprende el aclarador de piel (o cabello). El grado de síntesis de melanina y/o afluencia de calcio se puede determinar por ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente o conocidos en la técnica. Por ejemplo, los Ejemplos 1 y 13 posteriores proporcionan detalles experimentales de ensayos para determinar la inhibición de afluencia de calcio y síntesis de melanina total.

En algunas modalidades, las composiciones cosméticas para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación, por ejemplo, aclaramiento de la piel (o cabello), comprende además por lo menos uno de otro aclarador de piel (o por lo menos uno de otro aclarador de cabello). Por ejemplo, la composición cosmética que comprende un péptido modificado que comprende un péptido formado en complejo que comprende SEQ ID NO: 1, y/u otro inhibidor de afluencia de calcio, en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir la hiperpigmentación pueden comprender además por lo menos otro aclarador de piel (o por lo menos uno de otro aclarador de cabello). Por ejemplo, un inhibidor de tirosina, incluyendo cualquiera de los inhibidores de tirosina divulgados en los documentos KR 2005095167; JP 2003252743 y JP 61260009, se pueden incluir, en algunas modalidades. Cualquier otra sustancia que se pueda aplicar en la piel (o cabello) para aclarar la piel (o cabello) también se puede usar como un aclarador de piel adicional (o cabello) con las composiciones descritas en la presente. Ejemplos de aclaradores de piel incluyen, sin limitación, hidroquinona, ácido cójico, regaliz y/o sus derivados, ácido ascórbico y/o sus derivados, arbutina, extracto de gayuba, Glycyrrhiza glabra y sus derivados, extracto de Chlorella vulgaris, extracto de bulbo, extracto de fruta coco, y/u otros agentes de despigmentación. El extracto de bulbo se da a conocer como un agente blanqueador, por ejemplo en la patente norteamericana No 5,980,904 y publicaciones japonesas Nos. 07025742, 07187989, 10265322, 2001163759, y 2001181173. El extracto de fruta de coco se divulga como un agente blanqueador en la patente japonesa No. 2896815B2.

Otros aclaradores de la piel incluyen extractos de Butea frondosa, Naringi crenulata, Stenoloma chusana, Azadirachta indica, Glycyrrhiza glabra linn., Morinda citrifolia, glicolípido de tomate, o cualquier combinación de los mismos, así como también, glucósido de ascorbilo, vitamina C, retinol y/o sus derivados, arbutina, extracto de rumex crispus, proteínas de leche incluyendo proteínas de leche hidrolizada, N,N,S-tris(carboximetil)cisteamina, ácidos oleanólicos, aceites de bulbo, extracto de placenta, saxifragia sarmentosa, ácido junipérico, ácido tiodipropiónico (TDPA), ligusticum chiangxiong hort, asmunda japonica thunb., stellaria medica (L.) cyr., sedum sarmentosum bunge, ligusticum lucidum Ait., illex purpurea hassk, emblica, apigenina, palmitol de ascorbilo, polifenoles de carruba, hesperitina, polifenol de inabata, isoliquiritigenina, kaemferol- neohesperidosa, L-mimosina, luteolina, extracto de regaliz soluble en aceite P-T(40), oxa-ácido, isotiocianato de fenilo, cococina, silimarina, T4CA, tetrahidro curcumina, unitrienol, ácido ursólico-oleanólico, UVA/URSI, o cualquier combinación de los mismos. Además, se contempla que las mejoras sinérgicas se pueden obtener con combinaciones de uno o más de tales aclaradores de la piel (o cabello) adicionales con composiciones para la presente invención, en algunas modalidades. Por ejemplo, en algunas modalidades, la invención se refiere a la acción sinérgica de una o más composiciones descritas en la

presente con TDPA, por ejemplo, para proporcionar beneficios aclaradores de la piel mejorados a la piel.

Inflamación

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones cosméticas descritas en la presente se pueden usar para tratar y/o prevenir la inflamación, por ejemplo, para reducir la rojez y/o ampulosidad asociadas con la inflamación de la piel en algunas modalidades particularmente preferidas, una composición que comprende una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 se aplica tópicamente a la piel, por ejemplo, a un áreas de la piel inflamada. La inflamación en general es causada por una respuesta de un individuo a estímulos no deseados, tales como, por ejemplo, patógenos, toxinas, contaminación del aire, lesión física que daña células, cuerpos extraños, tales como una astilla, quemaduras, irritantes químicos, reacciones autoinmunes, y similares y pueden ser agudos o crónicos. Los estímulos que producen una respuesta inflamatoria en un individuo se pueden referir como "irritantes". La inflamación se caracteriza en general por cinco signos cardinales: rojez, calentamiento incrementado, hinchamiento, dolor, y pérdida de función. "Piel inflamada" o una "área de la piel afectada por inflamación" se refiere a cualquier piel que muestre uno o más signos o características asociadas con la inflamación, tal como rojez, hinchamiento o ampulosidad. Las condiciones inflamatorias de la piel incluyen, sin limitación, eccema, edema, dermatitis ocupacional, o dermatitis por contacto, psoriasis, acné, urticaria, (también conocida como urticaria) rosácea, u otros salpullidos o reacciones alérgicas en respuestas irritantes, tal como hiedra venenosa. alérgicas en respuestas irritantes, tal como hiedra venenosa. Áreas de inflamación incluyen áreas de la piel afectadas por tales condiciones, tales como lesiones de acné, verrugas, granos, manchas, y áreas irritadas, tal como áreas de rojez, hinchamiento y/o ampulosidad, así como también áreas de exfoliación, descamación, comezón, ardor, escozor, hormigueo y/o entumecimiento.

Tratar inflamación o piel inflamada se refiere a erradicar, reducir, mejorar, o revertir una o más de las características no deseadas asociadas con la inflamación, tal como reducir perceptiblemente rojez, ampulosidad, y/o hinchamiento del área afectada, o tranquilizar o calmar el área. Prevenir la inflamación se refiere a permitir que la piel todavía no inflamada, un beneficio que sirve para evitar, retardar, impedir, o minimizar una o más características no deseadas asociadas con la inflamación, tal como reducir el grado de hinchamiento que puede desarrollarse en la exposición a un irritante. Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 que son capaces de tratar y/o prevenir piel inflamada se pueden referir como "agentes anti-inflamatorios". Composiciones usadas contra la inflamación comprenderán una cantidad efectiva de fracción de péptido de levadura modificada, y/o péptido(s) formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, para tratar y/o prevenir inflamación, tal como por ejemplo, para reducir la rojez, hinchamiento y/o ampulosidad de un área afectada. En algunas modalidades particulares, los métodos y composiciones de la presente invención se dirigen a combatir todas las etapas del ciclo de acné-antes, durante, y después de una erupción, por ejemplo, prevenir la lesión de acné antes que se presente en la superficie, reduciendo el número de lesiones de acné que se presentan en la superficie, acelerar la sanación durante una erupción, etc.

Un mediador inflamatorio clave implicado en la inflamación es el factor de necrosis tumoral de citocina-alfa (TNFα), también conocido como caquexina, o caquectina. Se cree que el TNFα es responsable por tanto la inflamación aguda de la piel como inflamación crónica. El TNFα se produce principalmente por macrófagos, así como también otros tipos de células, incluyendo células linfoides, mastocitos, células endoteliales, y fibroblastos, y un incremento local en la concentración de TNFα lleva a cabo los signos cardinales de inflamación. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 pueden actuar para disminuir la producción de TNFα, reduciendo en consecuencia una o más de las características no deseadas asociadas con la inflamación, tal como rojez, ampulosidad, y/o hinchamiento. Ver posteriormente el Ejemplo 2.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para disminuir la producción de TNFα en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Como se usa en la presente, "disminuir la producción de TNFα" y expresiones relacionadas se refiere a reducir la cantidad de TNFα producido en respuesta a un irritante, por ejemplo, al inhibir la inducción de TNFα en respuesta al irritante. Preferiblemente, la disminución en la producción de TNFα da por resultado una reducción perceptible en la rojez, ampulosidad, y/o hinchamiento del área afectada, aunque algo de la producción de TNFα persiste. Por ejemplo, en algunas modalidades, la producción de TNFα se reduce mediante por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%, comparado con la producción de TNFα en ausencia de una composición que comprende un agente anti-inflamatorios. El grado de producción de TNFα se puede determinar por ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente o conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Ejemplo 2 posterior proporciona detalles experimentales de ensayos para determinar la producción de TNFα.

En algunas modalidades, las composiciones cosméticas para tratar y/o prevenir la inflamación, por ejemplo, reducir la rojez o hinchamiento, pueden comprender además por lo menos otro agente anti-inflamatorio, tal como agentes anti-acné. Por ejemplo, la composición cosmética que comprende una fracción de péptido de levadura modificada

que comprende péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir la inflamación puede comprender además por lo menos uno de otro agente anti-inflamatorio. Agentes antiinflamatorios puede incluir, por ejemplo, esteroides, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, aspirina, derivados de aspirina, aloe vera, corteza de sauce, manzanilla y mezclas de los mismos; así como también anti-irritantes, inhibidores de producto final glicación avanzada (AGE), y agentes supresores del sistema inmune. En algunas modalidades, las composiciones de la invención incluyen agentes anti-acné, tales como, por ejemplo, ácido salicílico. Algunas de tales modalidades, incluyen además ácido glicólico. Sin embargo, en algunas otras modalidades, los agentes anti-acné, tal como ácido salicílico, se excluyen. Además, se contempla que se pueden obtener mejoras sinérgicas con combinaciones de uno o más de tales agentes anti-inflamatorios adicionales con composiciones de la presente invención en algunas modalidades.

Sobreproducción de Lípidos

En ciertas modalidades, las composiciones cosméticas descritas en la presente se pueden usar para tratar y/o prevenir sobreproducción de lípidos, por ejemplo, para reducir la producción de sebo en exceso y/o celulitis. En algunas modalidades particularmente preferidas, una composición que comprende una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 se aplica tópicamente a la piel, por ejemplo a un área de la piel afectada por la sobreproducción de lípidos. "Sobreproducción de lípidos" se refiere a cualquier producción o secreción de aceites y/o producción o deposición de grasa subcutánea que está por arriba de ese nivel deseado para el individuo. Por ejemplo la sobreproducción de lípidos incluye producción en exceso, secreción, o acumulación de sebo, así como también producción en exceso o acumulación de grasa subcutánea, tal como celulitis.

El sebo es una secreción aceitosa que contiene grasa, queratina, y material celular, producido por glándulas sebáceas, que son pequeños ductos adyacentes a los folículos pilares. El sebo se secreta sobre la piel y el cabello (del cuero cabelludo). La producción de sebo en exceso se asocia con piel aceitosa y cabello, y puede contribuir a condiciones tales como acné y caspa aceitosa (dermatitis seborreica). Tales problemas son particularmente comunes en adolescentes, ya que los niveles incrementados de hormonas sexuales estimulan la sobreproducción de sebo. Las áreas afectadas por la sobreproducción de lípidos incluyen áreas aceitosas de la piel, por ejemplo, piel facial aceitosa sobre un área del cuero cabelludo así como también áreas afectadas por una condición de la piel asociada con la producción de sebo en exceso, tal como lesiones de acné.

La celulitis es un tipo desigual grumoso de grasa subcutánea que se acumula principalmente sobre los glúteos y los muslos de muchas mujeres. Una variedad de factores pueden causar celulitis incluyendo, factores hereditarios, intestinales, circulatorios, linfáticos, hormonales y de estilo de vida. La celulitis se considera desagradable debido a que da a los tejidos subyacentes de la piel una apariencia de "cáscara de naranja" o "queso cottage", y al pellizcar la piel puede producir una "aparición de colchón" con abultamiento y picaduras de la capa grasa. Las áreas afectadas por la sobreproducción de lípidos incluyen áreas de celulitis, tales como áreas de la piel que tienen la apariencia de "cáscara de naranja", "queso cottage" o "de colchón". El término "tratamiento de la celulitis" incluye la mejora de los signos visibles de la celulitis.

Tratar la sobreproducción de lípidos se refiere a erradicar, producir, o mejorar, o revertir una o más de las características no deseadas asociadas con la sobreproducción de lípidos. Las características no deseadas asociadas con la sobreproducción de sebo, por ejemplo, incluyen piel aceitosa, brillante, propensa a acné, cuero cabelludo aceitoso, piel aceitosa, cabello propenso a caspa u olores corporales indeseables. Las características indeseadas asociadas con la sobreproducción de grasa subcutánea, por ejemplo, incluyen áreas desagradables de la celulitis. Los beneficios del tratamiento incluyen, por ejemplo, reducir la apariencia aceitosa de la piel o cabello afectados, controlar el aceite superficial, equilibrar el sebo en la piel propensa aceitosa, minimizar visiblemente los poros, reducir el olor corporal indeseable debido a la acumulación de sebo en exceso, o mejorar la apariencia de las áreas afectadas por la deposición de celulitis. Prevenir la sobreproducción de lípidos se refiere a permitir que la piel todavía no afectada tenga un beneficio que sirva para evitar, retrasar, impedir, o minimizar una o más características indeseadas asociadas por la sobreproducción de lípidos, tal como reducir el grado de aceitocidad, severidad del acné, o bultos de celulitis, que se desarrollan eventualmente en el área tratada. Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 que son capaces de tratar y/o prevenir la sobreproducción de lípidos se pueden referir como "agentes anti-lípidos", que pueden actuar, por ejemplo, agentes anti-aceite y/o anti-celulitis. Las composiciones usadas para controlar la sobreproducción de lípidos comprenderán una cantidad efectiva de fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido(s) formado en complejo. Que comprende SEQ ID NO: 1 para tratar y/o prevenir la sobreproducción de lípidos, por ejemplo, para reducir el acné y/o celulitis.

El metabolismo de lípidos se controla parcialmente por los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPARs), que forman una superfamilia de factores de transcripción nuclear. Los PPARs son proteínas intracelulares dependientes de ligandos que estimulan la transcripción de genes específicos al enlazarse a secuencias de DNA específicas en el núcleo después de la activación por el nivel no apropiado. La actividad de PPAR- γ , en particular, es controlado al enlazar los ligandos lipofílicos pequeños, principalmente ácidos grasos, derivados de la nutrición o rutas metabólicas que por sí mismas se controlan frecuentemente por PPAR- γ . De hecho, se cree que PPAR- γ es la pieza central de una ruta de pre-alimentación que favorece la diferenciación de y el almacenamiento de energía por

adipocitos. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que la fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 pueden actuar para disminuir la señalización de PPARs, particularmente aquella de PPAR- γ , reduciendo en consecuencia la producción de lípidos y actuando como agentes anti-aceite y/o anti-celulitis. Por ejemplos, las composiciones pueden actuar para disminuir la inducción de PPAR- γ , de modo que menos es disponible para la señalización de la diferenciación de adipocitos y el almacenamiento de grasas. Ver posteriormente el Ejemplo 3.

Además, se puede observar que los lípidos cuya producción se reduce por ciertas composiciones de la presente invención se distinguen de los lípidos de membrana, tales como aquellos encontrados en las bicapas de lípidos. Los lípidos de la bicapa incluyen por ejemplo, lípidos en las bicapas de estrato corneo, u otros lípidos cutáneos, tal como colesterol, ésteres de colesterol, ácidos grasos libres y ceramidas que constituyen las bicapas de lípidos de la piel. Ver, por ejemplo, publicación de solicitud de patente norteamericana No. 2006/0110815.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para disminuir la señalización de PPARs en un área dada de la piel cuando se aplica tópicamente a la misma. Como se usa en la presente, "disminuir la señalización de PPARs" y expresiones relacionadas se refieren a reducir el grado al cual uno o más PPARs (en particular PPAR- γ) puede señalar una célula

En algunas modalidades, las composiciones cosméticas para tratar y/o prevenir la sobreproducción de lípidos, por ejemplo, reducir la producción de sebo o celulitis, puede comprender además por lo menos uno de otro agente anti-lípidos. Por ejemplo, la composición cosmética que comprende una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir la sobreproducción de lípidos puede comprender además por lo menos uno de otro agente anti-lípidos. Ejemplos incluyen sin limitación, ciertos agentes anti-acné y otros inhibidores de PPAR, por ejemplo, extractos de *Alisma orientate*. Ver, por ejemplo, patente norteamericana No. 7,410,658. Además, se contempla que las mejoras sinérgicas se pueden obtener con combinaciones de uno o más de tales agentes anti-lípidos adicionales con composiciones de la presente invención, en algunas modalidades.

Signos de Envejecimiento

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones cosméticas descritas en la presente se pueden usar para tratar y/o prevenir signos de envejecimientos de la piel u otro daño de la piel. Los signos de envejecimiento de la piel incluyen cualquier signo dermatológico de envejecimiento, incluyendo signos causados por envejecimiento intrínseco (cronológico) o causados por factores extrínsecos (tal como foto-envejecimiento). Las composiciones se pueden aplicar a la piel que muestran ya signos visibles de envejecimiento, o probablemente que muestran tales signos, por ejemplo, debido a la edad o exposición al sol.

Un signo temprano de envejecimiento de la piel implica el desarrollo gradual de arrugas faciales, ya sea líneas superficiales finas o pliegues más profundos. Mientras que las arrugas y otros signos de envejecimiento son intrínsecos a la piel, el proceso se puede acelerar por factores externos, tal como exposición excesiva al sol y otros elementos dañinos, músculos de expresión facial hiperactivos, uso frecuente de productos de tabaco, nutrición deficiente, o ciertos desórdenes de la piel. Las líneas superficiales finas que se convierten a pliegues más profundos, profundización de arrugas faciales debido al plegamiento repetido de la piel, y pliegues profundos que se desarrollan con la madurez son cambios visibles asociados con el envejecimiento.

Tratar signos de envejecimiento de la piel se refiere a erradicar, reducir, mejorar, o revertir una o más de las características no deseadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, al reducir la pérdida de firmeza o volumen de la piel a un grado perceptible. Por ejemplo, las composiciones y métodos de la presente invención se pueden usar para revertir o tratar signos de envejecimiento de la piel una vez manifestado, tal como es común en individuos de más de 25 años de edad. Prevenir signos de envejecimiento de la piel se refiere a proporcionar a la piel un beneficio que sirve para evitar, retardar, impedir, o minimizar una o más características no deseadas asociadas con el envejecimiento, por ejemplo, al reducir la pérdida de firmeza o volumen conforme la piel envejece eventualmente. Es decir, las composiciones y métodos de la presente invención se pueden emplear profilácticamente, por ejemplo, para impedir signos de envejecimiento de la piel en individuos que todavía no tiene signos manifestados de envejecimiento de la piel, más comúnmente en individuos abajo de 25 años de edad.

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 que son capaces de tratar y/o prevenir signos de envejecimiento se pueden referir como "agentes anti-envejecimiento". Las composiciones usadas como agentes anti-envejecimiento comprenderán una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 para tratar y/o prevenir signos de envejecimiento. Algunas modalidades particularmente preferidas proporciona composiciones para aplicación tópica que comprenden una cantidad efectiva de un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para tratar y/o prevenir signos de envejecimiento. El tratamiento y/o prevención da por resultado en general una mejora en una o más características no deseadas y/o en la apariencia estética total de la piel tratada.

La mejora en la característica no deseada y/o apariencia estética total pueden incluir uno o más de lo siguiente: reducir los signos dermatológicos del envejecimiento cronológico, foto-envejecimiento, envejecimiento hormonal, y/o envejecimiento actínico; prevenir y/o reducir la aparición de líneas y/o arrugas; reducir la importancia de líneas y arrugas faciales, arrugas faciales sobre las mejillas, frente, arrugas perpendiculares entre los ojos, arrugas horizontales arriba de los ojos, y alrededor de la boca, líneas de marioneta, y particularmente arrugas o pliegues profundos; prevenir, reducir, y/o disminuir la aparición y/o profundidad de las líneas y/o arrugas; mejorar la aparición de líneas suborbitales y/o líneas periorbitales; reducir la aparición de patas de gallo; rejuvenecer y/o revitalizar la piel, particularmente el envejecimiento de la piel; reducir la fragilidad de la piel; prevenir la atrofia de la piel; mejorar el tono de la piel, esplendor, y/o claridad; prevenir, reducir, y/o mejorar la flacidez de la piel; mejorar la firmeza de la piel, volumen, tirantez, flexibilidad y/o suavidad; mejorar la textura de la piel y/o promover la retexturización; mejorar la reparación y/o función de la barrera de la piel; mejorar la apariencia de los contornos de la piel; restaurar el lustre y/o brillo de la piel; minimizar los signos dermatológicos de fatiga y/o estrés; resistir los estreses ambientales; reabastecer ingredientes en la piel disminuidos por el envejecimiento y/o menopausia, tales como nutrientes esenciales u otros constituyentes de la piel; mejorar los efectos del desequilibrio de estrógenos; mejorar la comunicación entre las células de la piel; incrementar la proliferación y/o multiplicación celular; incrementar el metabolismo de las células de la piel disminuido por el envejecimiento y/o menopausia; retardar el envejecimiento celular; mejorar la humectación y/o hidratación de la piel; aumentar el espesor de la piel; incrementar la elasticidad y/o resiliencia de la piel; mejorar la síntesis de pro-colágeno y/o colágeno; aumentar la exfoliación; mejorar la microcirculación; reducir la resequedad; y cualquier combinación de los mismos.

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones y métodos de la invención se dirigen al tratamiento y/o prevención de líneas y arrugas finas en la piel. En el caso del tratamiento, las composiciones se aplican a la piel en necesidad de tal tratamiento, mediante lo cual se propone que la piel tenga arrugas y/o líneas finas. Las líneas finas y/o arrugas pueden ocurrir sobre cualquier superficie de la piel, incluyendo sin limitación, la piel de las manos, brazos, piernas, cuello, pecho, y cara, incluyendo la frente. Preferiblemente, las composiciones se aplican directamente a las líneas y/o arrugas finas. Por ejemplo, los métodos para tratar líneas y arrugas finas pueden comprender aplicar tópicamente una composición descrita en la presente a la piel en necesidad de la misma, por ejemplo, aplicar tópicamente directamente a una línea y/o arruga fina en una cantidad y durante un tiempo suficiente para reducir la severidad de las líneas y/o arrugas finas. El efecto de una composición sobre la apariencia de líneas y arrugas finas se puede evaluar cualitativamente, por ejemplo, mediante inspección visual, o cuantitativamente, por ejemplo, mediante microscopio o mediciones asistidas por computadora de la morfología de arrugas (por ejemplo, el número, profundidad, longitud, área, volumen y/o ancho de la arrugas por área unitaria de la piel).

El término "arruga" o "formación de arrugas" se refiere a tanto arrugas como arrugas gruesas. Las arrugas finas o líneas finas se refieren a líneas superficiales y arrugas sobre la superficie de la piel. Las arrugas gruesas se refieren a surcos profundos, particularmente líneas/arrugas profundas sobre la cara y alrededor de los ojos, incluyendo líneas de expresión tales como líneas y arrugas del ceño, líneas y arrugas de la frente, líneas y arrugas de patas de gallo, pliegues nasolabiales, y líneas y arrugas de marioneta. Las líneas y arrugas de la frente se refieren a líneas superficiales y/o surcos profundos sobre la piel de la frente. Las líneas y arrugas de patas de gallo se refieren a líneas superficiales y/o surcos profundos sobre la piel alrededor del área de los ojos. Las líneas y arrugas de marioneta se refieren a líneas superficiales y/o surcos profundos sobre la piel alrededor de la boca.

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones y métodos de la presente invención se dirigen a mejorar la firmeza, volumen y/o tirantez de la piel. En ciertas modalidades preferidas, las composiciones y métodos de la presente invención se dirigen a incrementar y/o prevenir la pérdida de elasticidad de la piel. La elasticidad de la piel se refiere a la flexibilidad y/o resiliencia de la piel, debido a la capacidad de la piel de obtener su forma y tamaño originales después de la deformación. La elasticidad de la piel se puede evaluar por una prueba de pellizco que puede causar la deformación al ya sea estirar o apretujar la piel.

La pérdida de firmeza, arrugas y otros signos de envejecimiento dan por resultado parte de la pérdida del colágeno de la piel a través del tiempo. Como se usa en la presente "colágeno" se usa intercambiamente con "colágeno I" o "colágeno tipo I", el tipo presente en la piel como un componente de matriz dérmico. El colágeno I se compone de tres cadenas de proteínas enrolladas conjuntamente en una hélice triple hermética, que proporciona una resistencia a la tensión mayor que aquella del acero. Se crea por fibroblastos, células de la piel especializadas localizadas en la dermis. La formación implica la producción de preprocolágeno I por ribosomas a lo largo del retículo endoplásmico rugoso (RER); conversión al procolágeno I y formación de la estructura de triple hélice dentro del RER; y formación eventual del tropocolágeno fuera de la célula, la forma que se agrega para dar fibrilos de colágeno y luego fibras. El colágeno da a la piel firmeza, resistencia, durabilidad, y una suavidad juvenil, apariencia con volumen. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptidos formados en complejos de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 pueden actuar para incrementar la producción de colágeno y de esta manera los niveles de colágeno en la piel, retardando en consecuencia una o más de las características no deseadas asociadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, al mantener en cambio la firmeza y volumen de la piel. Ver posteriormente el Ejemplo 4.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprende una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para incrementar la síntesis de colágeno en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Como se

usan en la presente, "incrementar la síntesis de colágeno" y expresiones relacionadas se refieren a estimular, inducir, o regular por incremento la producción de procolágeno y/o colágeno para incrementar el contenido de colágeno en un área de la piel, mejorar preferiblemente la firmeza y/o volumen de la piel a un grado perceptible. Por ejemplo, en algunas modalidades, la síntesis de colágeno se incrementa mediante por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%, comparada con la síntesis de colágeno en ausencia de la composición. El grado de colágeno y/o síntesis de colágeno en la piel se puede determinar por ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente o conocidos en la técnica. Los niveles de uno o más precursores de colágeno también se pueden determinar como indicativos del nivel del colágeno en la piel, y tales ensayos *in vitro* también son conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Ejemplo 4 posterior proporciona detalles experimentales de ensayos para medir los niveles de procolágeno I en fibroblastos dérmicos humanos.

Mientras que el colágeno se crea por los fibroblastos, su degradación se controla normalmente por las metaloproteinasas de matriz (MMPs). Gross J, y colaboradores *Biochem Biophys Res Commun* 1974;61:605-12. Las MMPs son una familia de proteasas dependientes de zinc relacionadas que tienen más de 25 miembros e incluyen las metaloproteinasas (MMP-1, -8, y -13) y las gelatinasas (MMP-2 y 9). La degradación de colágeno por las MMPs se asocia con la pérdida de firmeza y elasticidad de la piel. Por ejemplo, la degradación del colágeno conduce a reticulación anormal de las fibras de colágeno para producir estructuras menos flexibles, rígidas. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede actuar como inhibidores de metaloproteinasas, disminuir la actividad de metaloproteinasas y reducir en consecuencia la pérdida de colágeno Y características no deseadas asociadas de envejecimiento de la piel. Ver posteriormente el Ejemplo 5.

En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden unas fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para disminuir la actividad de metaloproteinasas en el área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Como se usa en la presente, "disminuir la actividad de metaloproteinasas" y expresiones relacionadas se refieren a inhibir, regular por decremento, o reducir la actividad de una o más enzimas de la superfamilia de metaloproteinasas. Preferiblemente, la disminución en la actividad de metaloproteinasas reduce la pérdida de colágeno en la piel a un grado perceptible, aunque persista algo de actividad de metaloproteinasas. Por ejemplo, en algunas modalidades, la actividad de metaloproteinasas se reduce mediante por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%, comparada con la actividad de metaloproteinasas en ausencia de una composición que comprende un inhibidor de metaloproteinasas. El grado de actividad y/o inhibición de metaloproteinasas se puede determinar por ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente o conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Ejemplo 5 posterior proporciona detalles experimentales de ensayos para medir la actividad e inhibición de metaloproteinasas.

La pérdida de ácido hialurónico a través del tiempo también desempeña una función en el envejecimiento de la piel. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano (GAG) encontrado en la piel como parte del ECM. Los GAGs son polímeros no ramificados largos de unidades de disacáridos de repetición, principalmente compuestos de hexosamina, hexosa, porciones de ácido hexurónico, o sulfatos de los mismos. Los GAGs se enlazan a proteínas en la piel para formar proteoglicanos, que contribuyen al crecimiento, conservación, y reparación de la piel. El ácido hialurónico, en particular, se ha reportado que es responsable por la hidratación de la piel, intercambio de nutrientes y protección contra radicales libres. Wiest y colaboradores *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008 Mar;6(3): 176-80; Bert et al *Biorheology.* 1998 May-Jun;35(3):211-9. También se ha reportado, sin embargo, que conforme la piel envejece a través del tiempo, la síntesis de GAG disminuye y el contenido de GAG total en la piel disminuye. Smith y colaboradores in *J. Invest. Dermatol.* 1962, 39, páginas 347-350; Fleischmajer y colaboradores *Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 279, páginas 265-275; Longas y colaboradores *Carbohydr. Res.*, 1987, 159, páginas 127-136. Esta reducción en el contenido de GAG y ácido hialurónico en la piel se cree que contribuye a cambios relacionados con la edad en las propiedades mecánicas de la piel, particularmente cambios en la hidratación y resiliencia. Carrino y colaboradores, *Arch Biochem Biophys.* 2000 Jan 1;373(1):91101; Vogel y colaboradores, *Z Gerontol.* 1994 May-Jun;27(3): 182-5; Lanir y colaboradores, *J Biomech Eng.* 1990 Feb;112(1):63-9). Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede actuar para incrementar la producción de ácido hialurónico, reduciendo en consecuencia una o más de las características no deseadas asociadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, la mejorar la hidratación y resiliencia de la piel. Ver posteriormente el Ejemplo 6.

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones y métodos de la presente invención se dirigen a mejorar la humectación y/o hidratación de la piel. Por ejemplo, en ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para incrementar la producción de ácido hialurónico en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Como se usa en la presente, "incrementar la producción de ácido hialurónico" y expresiones relacionadas se refiere a estimular, inducir, o regular por incremento la síntesis de ácido hialurónico para incrementar el contenido de ácido hialurónico en un área de la piel, mejorar preferiblemente la hidratación y/o resiliencia de la piel por una cantidad perceptible. Por ejemplo, en

algunas modalidades, la producción de ácido hialurónico se incrementa mediante por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%, comparada con la producción del ácido hialurónico en ausencia de la composición. El grado de ácido hialurónico y/o producción ácido hialurónico en la piel se puede determinar por ensayos apropiados, or ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente o conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Ejemplo 6 posterior proporciona detalles experimentales de ensayos para medir los niveles de ácido hialurónico en los fibroblastos dérmicos humanos.

Enzimas exfoliantes en la piel tal como las KLKs, también se implican en el envejecimiento de la piel. Las KLKs son una familia de proteasas que residen en el estrato córneo de la piel humana que ayudan a la exfoliación de las células muertas de la piel al descomponer las proteínas responsables por la cohesión de célula a célula. Kishibe M y colaboradores 2006 "Kallikrein 8 Is Involved in Skin Desquamation in Cooperation with Other Kallikreins." J. Biol. Chem. 282: 5834-5841. En el estrato corneo, la cohesión de célula a célula depende principalmente en las proteínas conocidas como las corneodesmosomas. Las corneodesmosomas se sabe que se descomponen por las KLKs durante la remodelación y renovación de la piel, permitiendo que las células muertas muden de la superficie de la piel. Esta exfoliación de las células muertas mejora la apariencia estética de la piel, por ejemplo, al prevenir la acumulación de células muertas sobre la superficie de la piel que da a la piel una apariencia seca, rugosa, opaca. La exfoliación puede conducir a sensación de la piel más suave y que se observa más fresca, y también puede aumentar la penetración de otras actividades de la piel. Se cree que con la edad, sin embargo, la producción de corneodesmosomas se desacelera, permitiendo una acumulación de células muertas sobre la superficie de la piel. Sin que se desee ser limitado por la teoría, se cree que las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede actuar para incrementar la actividad de KLKs, reduciendo en consecuencia una o más características no deseadas asociadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, reducir a resequedad y/o mejorar el lustre y/o brillo de la piel. Ver posteriormente el Ejemplo 7. La regulación por incremento de la actividad de KLK puede incrementar la velocidad de desprendimiento de la piel muerta, y de esta manera aumentar naturalmente la exfoliación de la piel.

Por consiguiente, en ciertas modalidades preferidas, las composiciones descritas en la presente se pueden usar para aumentar la exfoliación. En algunas modalidades particularmente preferidas, una composición que comprende una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 se aplica tópicamente a la piel, por ejemplo, a un área de la piel en necesidad de exfoliación. Un área de la piel en necesidad de exfoliación incluye cualquier superficie de la piel que se beneficiaría de un incremento en la velocidad de la remoción de células muertas que se acumulan sobre la superficie de la piel, por ejemplo, como puede ser común en individuos de más de 25 años de edad, y en particular áreas de la piel seca. La exfoliación de la piel seca puede producir una apariencia más suave, más fresca del área. Áreas de la piel en necesidad de exfoliación también incluyen áreas donde es deseable incrementar o aumentar la penetración de un activo de la piel que se suministra tópicamente. Áreas de la piel en necesidad de exfoliación también incluyen áreas propensas al acné, por ejemplo, donde la exfoliación puede ayudar a detener el acné antes de que comience, por ejemplo, al remover suciedad y aceite que taponan el poro para revelar piel más brillante, más fresca, y/o un acabado sin brillo. Las áreas que pueden beneficiarse de la exfoliación aumentada incluyen sin limitación, la piel de las manos, brazos, piernas, cuello, pecho, y cara, incluyendo la frente. En particular, la piel de las articulaciones y pies tienden a acumular células muertas de la piel, conduciendo a piel rugosa, seca, opaca, con arrugas y/o decolorada en tales áreas.

En algunas modalidades aun más preferidas, una composición descrita en la presente se aplica tópicamente a la piel de los codos, rodillas, tobillos, pies, plantas de los pies, talones, y similares, áreas que pueden beneficiarse particularmente de la exfoliación aumentada. En algunas modalidades preferidas, una composición descrita en la presente se aplica tópicamente a un área de la piel seca, áreas que típicamente también se benefician de la exfoliación aumentada. Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende péptidos formados en complejo de metal que comprenden SEQ ID NO: 1 que son capaces de aumentar la exfoliación se pueden referir como "agentes exfoliantes". Las composiciones usadas como agentes exfoliantes comprenderán una cantidad efectiva de fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido(s) formado(s) en complejo de metal que comprende(n) SEQ ID NO: 1 para mejorar o aumentar la exfoliación en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma.

Más particularmente, en ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido de levadura modificada que comprende péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para incrementar la actividad de KLKs en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Como se usa en la presente "incrementar la actividad de KLKs" y expresiones relacionadas se refieren a estimular, inducir, o regular por incremento la actividad proteolítica de una o más enzimas de proteasa de la familia KLKs, para incrementar la remoción de células muertas de la piel de un área de la piel. Preferiblemente, el incremento de la actividad de KLKs incrementa la velocidad de exfoliación de células muertas de la superficie de la piel a un grado perceptible, tal que, por ejemplo, se observa una mejora en el lustre y/o brillo de la piel; y/o una mejora se observa en el tono, esplendor y/o claridad de la piel. Por ejemplo, en algunas modalidades, la actividad de KLKs se incrementa mediante por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 90%.

comparada con la actividad de proteasa KLK en ausencia de la composición. El grado de exfoliación y/o actividad de KLKs en la piel se puede determinar por ensayos apropiados, por ejemplo, ensayos *in vitro* descritos en la presente conocidos en la técnica. Por ejemplo, el Ejemplo 7 posterior proporciona detalles experimentales de ensayos para medir la actividad de KLK5 humana recombinante.

5 En algunas modalidades, métodos para aumentar la exfoliación comprenden además frotar la composición que comprende un agente exfoliante contra la superficie de la piel. Tal frotamiento implica en general presionar la composición contra la piel, y moverla alrededor de la piel, preferiblemente de manera repetida, y más preferiblemente de manera repetida en movimientos circulares. Por "repetidamente" se propone a aproximadamente dos, aproximadamente tres, aproximadamente cinco, aproximadamente diez veces o más, por ejemplo, para ayudar a mudar las células muertas de la piel soltadas por las propiedades mejoradoras proteolíticas de la composición. El frotamiento puede ser leve o vigoroso, dependiendo, sobre el área que se exfolia. Después de la exfoliación, el área de la piel se enjuaga generalmente, por ejemplo, con agua fría, y luego se humecta para proteger la superficie de la piel exfoliada.

15 En ciertas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad suficiente para llevar a cabo dos o más de lo siguiente: incremento en la actividad de KLKs, incremento en la producción de ácido hialurónico, incremento en la síntesis de colágeno, y disminución en actividad de metaloproteína, en un área dada de la piel cuando se aplican tópicamente a la misma. Sin que se desee ser limitado por la teoría, dos o más de tales acciones combinadas, fijadas como objetivo contra diferentes procesos de envejecimiento, pueden tener resultados sinérgicos en el tratamiento y/o prevención de signos de envejecimiento de la piel.

25 Además, las propiedades aclaradoras de la piel, anti-inflamatorias, y/o anti-lípidos de las composiciones descritas en la presente también pueden contribuir a sus propiedades anti-envejecimiento. Por ejemplo, se ha mostrado que la inflamación activa varias metaloproteasas degradantes de matriz, conduciendo a la degradación de matriz anormal que puede contribuir al envejecimiento de la piel. Pillai, y colaboradores (2005) *Int J Cosmet Sci.* Feb;27(1): 17-34. También se ha mostrado que la inflamación exacerba el envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel humana al causar una acumulación de especies de oxígeno reactivas, que dañan las proteínas celulares, lípidos y carbohidratos que luego se acumulan en compartimientos dérmicos y epidérmicos. Pillai, y colaboradores (2005) *Int J Cosmet Sci.* Feb;27(1): 17-34; Bissett, y colaboradores (1990) *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 7: 153-8; Thornfeldt, CR (2008) *J. Cosmet. Dermatol.* 7:78-82. Se sabe que la inflamación también contribuye a la decoloración de la piel, por ejemplo, se ha observado hiperpigmentación en la piel después de la inflamación. Ruiz-Maldonado y colaboradores (1997) *Semin Cutan Med Surg.* 16(1):36-43; Tomita y colaboradores (1989) *Dermatologica.* 179 Suppl 1:49-53; Holland y colaboradores *Semin Cutan Med Surg.* 2005 Jun;24(2):79-83. La decoloración de la piel, junto con la aceticidad y/o áreas de celulitis, pueden contribuir además a una apariencia de envejecimiento. Nuevamente sin que se desee ser limitado por la teoría, las acciones combinadas de composiciones descritas en la presente pueden proporcionar beneficios sinérgicos a la piel, en ciertas modalidades, por ejemplo, al mostrar dos o más de las siguientes actividades moduladoras: disminuir la síntesis de melanina, disminuir la producción de TNF α , disminuir la señalización de PPARs, disminuir la actividad de metaloproteína, incrementar la síntesis de colágeno, incrementar la producción de ácido hialurónico, e incrementar la actividad de KLKs.

40 En algunas modalidades, las composiciones cosméticas para tratar y/o prevenir signos de envejecimiento de la piel pueden comprender además agentes exfoliantes y/o anti-envejecimiento adicionales. Por ejemplo, la composición cosmética que comprende una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 en una cantidad efectiva para tratar y/o prevenir signos de envejecimiento de la piel pueden comprender además por lo menos uno de otro agente exfoliante y/o anti-envejecimiento. Se contempla que las mejoras sinérgicas se pueden obtener con tales combinaciones, en algunas modalidades.

50 Agentes exfoliantes ejemplares incluyen, sin limitación, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, oxaácidos, oxadiácidos, y sus derivados tales como ésteres, anhídridos, y sales de los mismos. Los hidroxiácidos adecuados incluyen por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácidos hidroxialcanoicos, ácido mandélico, ácido salicílico, y derivados de los mismos así como también enzimas de frutas, tal como enzima de piña. Un agente exfoliante adicional preferido es ácido glicólico.

55 Agentes anti-envejecimiento ejemplares incluyen, sin limitación, productos botánicos (por ejemplo, extracto de *Butea Frondosa*); ácido tioldipropiónico (TDPA) y ésteres del mismo, retinoides (por ejemplo, todos el trans ácido retinoico, 9-cis ácido retinoico, ácido fitánico y otros); hidroxi-ácidos (incluyendo alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos), ácido salicílico y salicilatos; anti-oxidantes, agentes exfoliantes (por ejemplo, ácido glicólico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, etc.), compuestos estimuladores de estrógeno sintético (por ejemplo, cafeína y derivados); compuestos capaces de inhibir la actividad de alfa-reductasa (por ejemplo, ácido linoléico, ácido linoleico, finasterido, y mezclas de los mismos); agentes mejoradores de la función de barrera (por ejemplo, ceramidas, glicéridos, colesterol y sus ésteres, ácidos grasos alfa-hidroxi y omega-hidroxi y ésteres de los mismos, etc.); inhibidores e colagenasa; e inhibidores elastasa; productos botánicos anti-envejecimiento, agentes queratolíticos, agentes desescamantes, mejoradores de la proliferación de queratinocitos, y aumentadores de volumen de la piel

que sirven como aumentadores de colágeno adicionales a la piel, por nombrar algunos. Un ejemplo de un aumentador de volumen de la piel adecuado es oligopéptido de palmitoilo. Otros aumentadores de volumen de la piel incluyen otros agentes mejoradores de colágeno y/o glicosaminoglicano (GAG). Retinoides ejemplares incluyen, sin limitación, ácido retinoico (por ejemplo, todos los trans o 13-cis) y derivados de los mismos, retinol (Vitamina A) y ésteres de los mismos tal como palmitato de retinol, acetato de retinol, y propionato de retinol, y sales de los mismos. En algunas modalidades, la invención se refiere a la acción sinérgica de una o más composiciones descritas en la presente con TDPA, por ejemplo, para proporcionar beneficios de anti-envejecimiento aumentados a la piel. Ejemplos adicionales de ejemplos anti-envejecimiento se proporcionan a continuación.

Con base en las enseñanzas proporcionadas en la presente, una persona de experiencia en la técnica reconocerá otras aplicaciones cosméticas y/o farmacéuticas para las composiciones descritas en la presente, y tales aplicaciones también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, las composiciones descritas en la presente también pueden encontrar uso en productos para el cuidado personal, tales como productos para el cuidado de la piel o productos para el cuidado del cabello, donde es deseable producir un beneficio a la piel descrito en la presente en aplicación del producto. Los productos para el cuidado personal para la piel incluyen, por ejemplo, desodorantes para axilas. Se contempla que, por ejemplo, que las composiciones descritas en la presente pueden encontrar uso en las formulaciones de axila que aclaran la piel bajo los brazos, por ejemplo, donde el área de la axila ha llegado a ser o está siendo más oscura que la deseada.

La invención proporciona métodos para proporcionar un beneficio a la piel al aplicar tópicamente una composición que comprende una fracción de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, y/u otro inhibidor de afluencia de calcio, sobre el área de la piel durante un período de tiempo suficiente para producir uno o más de los beneficios descritos en la presente. La composición se aplicará típicamente a la piel una, dos, o tres veces al día siempre y cuando sea necesario lograr los resultados deseados, tal como los beneficios exfoliantes, anti-envejecimiento, anti-lípidos, anti-inflamatorios y/o aclaradores de la piel (o cabello), como se describe en la presente este régimen de tratamiento puede comprender aplicación diaria o aplicación cada dos días durante por lo menos aproximadamente una semana, por lo menos aproximadamente dos semanas, por lo menos aproximadamente cuatro semanas, por lo menos aproximadamente ocho semanas, por lo menos aproximadamente doce semanas, o más. Por ejemplo, en algunas modalidades dirigidas contra el acné, las composiciones inventivas se pueden aplicar en la mañana y/o tarde, por ejemplo, al alisar brevemente el producto sobre la cara, preferiblemente a la piel seca limpia. Los regímenes de tratamiento crónico también se contemplan, por ejemplo, con respecto a los tratamientos profilácticos dirigidos en el impedimento de uno o más signos de envejecimiento de la piel u otras características de la piel no deseadas, tal como acné.

Las composiciones cosméticas descritas en la presente encuentran uso en los productos exfoliantes, anti-envejecimiento, anti-lípidos, anti-celulitis, anti-inflamatorios, y/o aclaradores de la piel (o cabello), formulados preferiblemente para la aplicación tópica a la piel (o cabello), por ejemplo, con un vehículo cosméticamente aceptable, como se detalla posteriormente.

Formulaciones Cosméticas de Fracciones de Péptido Modificado y Composiciones Relacionadas

Las composiciones descritas en la presente se pueden formular como una variedad de productos para el cuidado de la piel o cabello para aplicación tópica. La composición se puede formular en una variedad de formas de producto adecuadas para la aplicación a la piel (incluyendo el cuero cabelludo) y/o cabello tal como, por ejemplo, una loción, crema, suero, rocío, aerosol, torta, ungüento, esencial, gel, pasta, almohadilla, lápiz, pomada, solución, toallita, máscara, barra, espuma, elixir, espuma, polvo, sal de baño,

Las composiciones comprenderán una cantidad efectiva de una fracción de péptido de levadura modificada y/o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1, y/o inhibidor de afluencia de calcio, por lo cual se propone como una cantidad suficiente para impartir al producto formulado una o más de las propiedades deseadas o actividades moduladoras, tal como actuando como un agente aclarador de la piel (o cabello), agente anti-inflamatorios, agente anti-lípidos, agente exfoliante, y/o un agente anti-envejecimiento. Por ejemplo, la fracción de péptido modificado o péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.001% en peso a aproximadamente 5% en peso con base en el peso total de la composición; preferiblemente de manera aproximada 0.01% en peso a aproximadamente 3% en peso con base en el peso total de la composición; y más preferiblemente de manera aproximada de 0.1% en peso a aproximadamente 2% en peso, o aproximadamente 1% en peso, con base en el peso total de la composición.

Las composiciones pueden incluir un vehículo cosméticamente aceptable. Un vehículo cosméticamente aceptable se refiere a cualquier vehículo, para un cosmético, fármaco o medicamento que sea adecuado para el uso en el contacto seguro, directo con los tejidos humanos y/o cabello humano, y pueden incluir, por ejemplo, cualquier diluyente solvente, portador, relleno, o similar. Tales vehículos pueden tomar la forma de cualquier conocido en la técnica adecuado para la aplicación a la piel (o cabello) y puede incluir agua (por ejemplo, agua desionizada); aceites vegetales; aceites minerales; ésteres tales como palmitato de octalo, miristato de isopropilo, y palmitato de isopropilo; éteres tal como éter dicaprílico y dimetil isosorbida; alcoholes tal como etanol e isopropanol, alcoholes grasos tal como alcohol cetílico, alcohol cetearílico, alcohol estearílico, y alcohol bifenílico; isoparafinas tal como iso-octano, isododecano, y isohexadecano; aceites de silicona tal como ciclometicona, dimeticona, polímero

reticulado de dimeticona, polisiloxanos, sus derivados, preferiblemente derivados órgano-modificados; aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, petrolato, isoeicosano, y polioisobuteno; polioles tal como propilenglicol, glicerina, butilenglicol, pentilenglicol, y hexilenglicol; ceras tales como cera de abeja y ceras botánicas; o cualquier combinación o mezclas de lo anterior. Con base en las enseñanzas en la presente, una persona experta en la técnica será capaz de seleccionar un vehículo adecuado, y/o en una cantidad del mismo, tal que se pueden conservar una o más de las propiedades deseadas de las composiciones cosméticas de la presente invención.

El vehículo puede comprender una fase acuosa, una fase de aceite, una fase de alcohol, una fase de silicona, o mezclas de las mismas. El vehículo cosméticamente aceptable también puede comprender una emulsión. Ejemplos no limitantes de emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona en agua, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de cera en agua, emulsiones triples de agua-agua-agua, o similares que tengan la apariencia de una crema, gel o microemulsiones. La emulsión puede incluir un emulsificante, tal como un surfactante no iónico, aniónico o anfotérico.

La fase de aceite de la emulsión tiene preferiblemente uno o más compuestos orgánicos, incluyendo emolientes; humectantes, tal como butilenglicol, propilenglicol, glucet-20 de metilo, y glicerina; otros componentes dispersables en agua o solubles en agua, incluyendo espesantes tal como veegum o hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes, tal como ácido poliacrílico de peso molecular alto tal como CARBOPOL 934; y mezclas de los mismos. La emulsión puede tener uno o más emulsificantes capaces de emulsionar los diversos componentes presentes en la composición.

Los compuestos adecuados para el uso en la fase de aceite incluyen sin limitación, aceites vegetales; ésteres tal como palmitato de octilo, miristato de isopropilo, y palmitato de isopropilo; éteres tal como éter dicaprílico; alcoholes grasos tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico, y alcohol benílico; isoparafinas tal como iso-octano, isododecano, e isohexadecano; aceites de silicona tal como dimeticonas, siliconas cíclicas y polisiloxanos; aceites de hidrocarburo tal como aceite mineral, petrolato, isoeicosano, y polioisobuteno; ceras naturales o sintéticas; y similares. La fase que contiene aceite se puede componer de un solo aceite o mezclas de diferentes aceites. Aceites de hidrocarburo hidrofóbicos adecuados pueden ser saturados o insaturados, tienen un carácter alifático, ser de cadena recta o ramificada, o contienen anillos alicíclicos o aromáticos. Los aceites de hidrocarburo incluyen aquellos que tienen 6-20 átomos de carbono, más preferiblemente 10-16 átomos de carbono. Hidrocarburos representativos incluyen decano, dodecano, tetradecano, tridecano, e isoparafinas de 08-20. Los hidrocarburos parafínicos son disponibles de Exxon bajo la marca comercial ISOPARS, y de the Permetil Corporation. Además, los hidrocarburos parafínicos de 08-20 tal como isoparafinas Cu (isododecano) manufacturada por the Permetil Corporation que tiene el nombre comercial Permetil 99ATM también se contemplan por ser adecuados. Varias isoparafinas, comercialmente disponibles, tal como isohexadecano (que tiene la marca comercial permetil^{RTM}) también son adecuadas. Ejemplos de hidrocarburos volátiles preferidos incluyen polidecanos, tal como isododecano e isodecano, incluyendo por ejemplo, Permetil-99A (Presperse Inc.) y las isoparafinas de C₇-C₈ a C₁₂-C₁₅ tal como la serie Isopar, disponible de Exxon Chemicals. Un solvente de hidrocarburo representativo es isododecano.

La fase de aceite puede comprender una o más ceras, incluyendo por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de carnauba, cera de ouricurri, cera de candelilla, ceras de montana, ceras de caña de azúcar, ozoquerita, ceras de polietileno, ceras de Fischer-Tropsch, cera de abeja, cera microcristalina, ceras de silicona, ceras fluoradas, y cualquier combinación de las mismas.

Emulsificantes no limitantes incluyen ceras emulsificantes, alcoholes polhídricos emulsificantes, polioles de poliéter, poliéteres, mono- o di-éster de polioles, monoestearatos de etilenglicol, monoestearato de glicerina, diestearatos de glicerina, emulsificantes que contienen silicona, esteroides de soja, alcoholes grasos tal como alcohol cetílico, acrilatos, ácidos grasos tal como ácido esteárico, sales de ácido grado y mezclas de los mismos. Algunos emulsificantes preferidos incluyen esteroles de soja, alcohol cetílico, ácido esteárico, cera emulsificante, acrilatos, emulsificantes que contienen silicona y mezclas de los mismos. Otros emulsificantes específicos que se pueden usar con las composiciones descritas en la presente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de lo siguiente: polímero reticulado de acrilato de alquilo C₁₀-30; isostearato de dimeticona PEG-7; copolímero de acrilamida; aceite mineral; ésteres de sorbitán; poligliceril-3-diisostearato; monoestearato de sorbitán; triestearato de sorbitán; sesquioleato de sorbitán; monooleato de sorbitán; ésteres de glicerol tal como monoestearato de glicerol y monooleato de glicerol; polioxietileno-fenoles tal como polioxietileno octil fenol y polioxietileno nonil fenol; éteres de polioxietileno, tal como éter polioxietileno cetílico y éter polioxietileno estearílico; ésteres de polioxietilenglicol; ésteres de polioxietileno sorbitán; copolios de dimeticona; ésteres de poliglicerilo tal como poligliceril-3-diisostearato; laurato de glicerilo; Steareth-2, Steareth-10, y Steareth-20, por nombrar algunos. Emulsificantes adicionales se proporcionan en the INCI Ingredient Dictionary and Handbook 11th Edition 2006, la descripción de la cual se incorpora a manera de referencia en la presente. Estos emulsificantes estarán presentes típicamente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso, y más preferiblemente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso. Con base en las enseñanzas en la presente, una persona experta en la técnica será capaz de seleccionar un emulsificante adecuado, o cualquier otro material descrito en la presente, y/o una cantidad de la misma, tal que se pueden conservar una o más de las propiedades deseadas de las composiciones cosméticas de la presente invención.

La fase de aceite puede comprender uno o más aceites de silicona volátiles y/o no volátiles. Las siliconas volátiles incluyen siliconas de dimetilsiloxanos volátiles cíclicas y lineales. En algunas modalidades, las siliconas volátiles pueden incluir ciclodimeticonas, incluyendo ciclometiconas de tetrámero (D4), pentámero (D5), y hexámero (D6), o mezclas de las mismas. Se puede hacer mención particular del ciclometicona-hexametil ciclotrisiloxano volátil, octametil-ciclotetrasiloxano, y decametil-ciclopentasiloxano. Las dimeticonas adecuadas son disponibles de Dow Corning bajo el nombre Dow Corning 200® Fluid y tienen viscosidades que varían de aproximadamente 0.65 a aproximadamente 600,000 centistokes o más alto. Aceites de silicona útiles volátiles, no polares adecuados se divulgan en la patente norteamericana No 4,781,917. Materiales de siliconas volátiles adicionales se describen por Todd y colaboradores, "Volatile Silicone Fluids for Cosmetics", Cosmetics and Toiletries, 91:27-32 (1976), incorporada en la presente a manera de su totalidad. Las siliconas volátiles lineales tienen en general una viscosidad de menor que aproximadamente 5 centistokes a 25°C, mientras que las siliconas cíclicas tienen viscosidades de menor que aproximadamente 10 centistokes a 25°C. Los ejemplos de siliconas volátiles de viscosidades variantes incluyen Dow Corning 200, Dow Corning 244, Dow Corning 245, Dow Corning 344, y Dow Corning 345, (Dow Corning Corp.); SF-1204 y SF-1202 Silicone Fluids (G.E. Silicones); GE 7207 y 7158 (General Electric Co.); y SWS-03314 (SWS Silicones Corp.). Siliconas volátiles, lineales incluyen compuestos de polidimetilsiloxano de peso molecular bajo tal como hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametiltetrasiloxano, y dodecametilpentasiloxano, por nombrar algunos.

Aceites de silicona no volátiles comprenderán típicamente polialquilsiloxanos, poliariilsiloxanos, polialquilarilsiloxanos, o mezclas de los mismos. Los polidimetilsiloxanos son aceites de silicona no volátiles preferidos. Los aceites de silicona no volátiles tendrán típicamente una viscosidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 60,000 centistokes a 25°C, preferiblemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 10,000 centistokes, y aún más preferido entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 centistokes; y un punto de ebullición mayor que 250°C a presión atmosférica. Ejemplos no limitantes incluyen dimetil-polisiloxano (dimeticona), fenil trimeticona, y difenildimeticona. Los aceites de silicona volátiles y no volátiles que se pueden sustituir opcionalmente son varios grupos funcionales tales como grupos alquilo, arilo, amina, grupos vinilo, hidroxilo, haloalquilo, grupos alquilarilo y grupos acrilato, por nombrar algunos.

La emulsión de agua en silicona se puede emulsionar con un surfactante no fónico (emulsificante) tal como, por ejemplo, copolímeros de bloque de polidiorganosiloxano-polioxilalquileo, incluyendo aquellos descritos en la patente norteamericana No. 4,122,029. Estos emulsificantes comprenden en general una cadena principal de polidiorganosiloxano, típicamente polidimetilsiloxano, que tiene cadenas laterales que comprenden grupos -(EO)m-y/o - (PO)n-, donde EO es etilenoxi y PO es 1,2-propilenoxi, las cadenas laterales que terminan típicamente o se tapan con hidrógeno o grupos alquilo inferiores (por ejemplo, C₁₋₆, típicamente C₁₋₃). Otros emulsificantes de agua en silicona adecuados se divulgan en la patente norteamericana No. 6,685,952. Los emulsificantes de agua en silicona comercialmente disponibles incluyen aquellos disponibles de Dow Corning bajo las designaciones de marca 3225C y 5225C FORMULATION AID; SILICONE SF-1528 disponibles de General Electric; ABIL EM 90 y EM 97, disponible de Goldschmidt Chemical Corporation (Hopewell, VA); y la serie SILWET de emulsificantes vendidos por OSI Specialties (Danbury, CT).

Ejemplos de emulsificantes de agua en silicona incluyen, pero no se limitan a, polímero reticulado de dimeticona PEG 10/15, copoliol dimeticona, copoliol cetil dimeticona, polímero reticulado de lauril dimeticona PEG-15, polímero reticulado de laurilmeticona, ciclometicona, copoliol de dimeticona, copoliol de dimeticona, triglicéridos caprílicos/cápricos, isostearato de poliglicerilo-4, copoliol de cetil dimeticona, laurato de hexilo, copoliol dimeticona, ciclopentasiloxano, y cualquier combinación de dos o más de éstos. Ejemplos preferidos de emulsificantes de agua en silicona incluyen, sin limitación, dimeticona PEG/PPG- 18/18 (nombre comercial 5225C, Dow Corning), dimeticona PEG/PPG-19/19 (nombre comercial BY25-337, Dow Corning), Cetil-dimeticona PEG/PPG- 10/1 (nombre comercial Abil EM-90, Goldschmidt Chemical Corporation), dimeticona PEG-12 (nombre comercial SF 1288, General Electric), lauril-meticona PEG/PPG-18/18 (nombre comercial 5200 FORMULATION AID, Dow Corning), polímero reticulado de dimeticona PEG-12 (nombre comercial 9010 y 9011 mezcla de elastómero de silicona, Dow Corning), polímero reticulado de dimeticona PEG-10 (nombre comercial KSG-20, Shin-Etsu), polímero reticulado de dimeticona PEG-10/15 (nombre comercial KSG-210, Shin-Etsu), e isoestearato de dimeticona PEG-7. Los emulsificantes de agua en silicona estarán presentes típicamente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% en peso, en particular en una cantidad de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso, y más preferiblemente, abajo de 1% en peso.

La fase acuosa de la emulsión puede incluir uno o más solventes adicionales, incluyendo alcoholes inferiores, tal como etanol, isopropanol, y similares. El solvente volátil también puede ser un éster cosméticamente aceptable tal como acetato de butilo o acetato de etilo; cetona tal como acetona o etil metil cetona; o similares.

La fase que contiene aceite comprenderá típicamente de aproximadamente 10% a aproximadamente 99%, preferiblemente de manera aproximada 20% a aproximadamente 85%, y más preferiblemente de aproximadamente 30% a aproximadamente 70% en peso, con base en el peso total de la emulsión, y la fase acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70%, y más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso de la emulsión total. La fase acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 100%, más típicamente de aproximadamente 50% a aproximadamente 95% en peso de agua.

Las composiciones pueden incluir liposomas. Las liposomas pueden comprender otros aditivos o sustancias y/o se pueden modificar para alcanzar más específicamente o permanecer en un sitio después de la administración. Los vehículos de suministro adecuados adicionales incluyen, por ejemplo, niosomas, emulsiones submicra, encapsulantes poliméricos, geles, cremas, lociones y combinaciones de los mismos.

5 La composición puede comprender opcionalmente otros activos cosméticos y excipientes, obvios para aquellas personas expertas en la técnica incluyendo, pero no limitado a, rellenos, agentes emulsificantes, surfactantes, formadores de película, agentes quelantes, tales como EDTA, agentes gelificantes, espesantes, emolientes, humectantes, humecedores, vitaminas, minerales, modificadores de viscosidad y/o reología, bloqueadores solares, retinoides, compuestos hormonales, alfa-hidroxi-ácidos, alfa-ceta-ácidos, agentes anti-micobacterianos, agentes anti-fúngicos, anti-microbianos, anti-virales, analgésicos, compuestos lipídicos, anti-neoplásicos, agentes reforzadores del sistema inmune, agentes anti-alérgicos, anti-histaminas H1 o H2, anestésicos, anti-sépticos, repelentes de insectos, compuestos enfriadores de la piel, protectores de la piel, aumentadores de penetración de la piel, exfoliantes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes hipo-pigmentadores, conservadores (por ejemplo, DMDM Hidantoína/Yodopropinilbutilcarbonato), estabilizantes, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizantes, neutralizantes (por ejemplo, trietanolamina), y mezclas de los mismos. Además de lo anterior, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de condiciones o desórdenes de la piel. Con base en las enseñanzas en la presente, una persona experta en la técnica será capaz de seleccionar cualquiera de estos u otros materiales y/o en alguna cantidad de los mismos, tal que una de las propiedades deseadas de las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden conservar.

20 Los conservadores pueden incluir, por ejemplo, alcoholes, glicoles, parabenos, compuestos que contienen nitrógeno cuaternario, isotiazolinonas, agentes liberadores de aldehído, anti-oxidantes, compuestos halogenados y combinaciones de los mismos. Alcoholes ilustrativos incluyen, por ejemplo, fenoxietanol, alcohol isopropílico, y alcohol bencílico; glicoles ilustrativos incluyen, por ejemplo, propileno, butileno, y pentilenglicol; parabenos ilustrativos (también conocidos como ácidos parahidroxibenzoicos) incluyen, por ejemplo, metilo, propilo, y butilo-parabenos; compuestos que contienen nitrógeno cuaternario ilustrativos incluyen, por ejemplo, cloruro de benzalconio y Quaternium 15; isotiazolinonas ilustrativas incluyen, por ejemplo, metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona; agentes liberadores de aldehído ilustrativos incluyen, por ejemplo, DMDM hidantoína, imidazolidinil urea, y diazolidinil urea; anti-oxidantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, hidrositolueno butilado y tocoferol, y compuestos halogenados ilustrativos incluyen, por ejemplo, triclosan y digluconato de clorhexidina. Ejemplos adicionales de conservadores útiles para los propósitos de la presente invención se pueden encontrar, por ejemplo, en Steinberg, D. "Frequency of Use of Preservatives 2001" Cosmet. Toilet. 117, 41-44, (2002) and, "Preservative Encyclopedia" Cosmet. Toilet. 117, 80-96 (2002).

Los colorantes pueden incluir, por ejemplo, pigmentos orgánicos e inorgánicos y agentes aperlados. Pigmentos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, óxido de titanio, dióxido de titanio, óxido de zirconio, y óxido de cerio, así como también óxido de zinc, óxido de hierro, óxido de cromo y azul férrico. Los pigmentos orgánicos adecuados incluyen bario, estroncio, calcio, y lacas de aluminio y negro de carbón. Agentes aperlados adecuados incluyen mica recubierta con óxido de titanio, con óxido de hierro o con pigmento natural.

Se pueden adicionar varios rellenos y componentes adicionales. Los rellenos están normalmente presentes en una cantidad de aproximadamente 0% en peso a aproximadamente 20% en peso, con base en el peso total de la composición, preferiblemente de manera aproximada de 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso. Rellenos adecuados incluyen sin limitación, sílice, sílice tratada, talco, estearato de zinc, mica, caolín, polvos de nailon tal como Orgasol^{MR}, polvo de polietileno, Teflon^{MR}, almidón, nitrato de boro, microesferas de copolímero tales como Expancel^{MR} (Nobel Industries), Politrap^{MR} (Dow Corning), y microperlas de resina de silicona (Tospearl^{MR} de Toshiba), y similares.

45 En algunas modalidades preferidas, las composiciones incluyen por lo menos uno de otro aclarador de la piel (o cabello), por lo menos uno de otro agente antiinflamatorio, por lo menos uno de otro agente anti-lípidos; por lo menos uno de otro agente exfoliante, y/o por lo menos uno de otro agente anti-envejecimiento. Otros aditivos convencionales incluyen: derivados de vitamina tal como monopalmitato de ascorbilo; espesantes tal como as hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes; y agentes de estructura tal como bentonita, esmectita, silicato de aluminio de magnesio y silicato de magnesio de litio. En algunas modalidades de la invención, las composiciones tópicas de la presente invención también pueden incluir uno o más de lo siguiente: un emoliente, un difusor óptico, un bloqueador solar, y un anti-oxidante. Estos aditivos también pueden actuar como agentes anti-envejecimiento. Con base en las enseñanzas en la presente, una persona experta en la técnica será capaz de seleccionar emolientes adecuados, difusores ópticos, bloqueadores solares y/o anti-oxidantes, o cualquier otro material, y/o en una cantidad de los mismos tal que una o más de las propiedades deseadas de las composiciones cosméticas de la presente invención se pueden conservar.

Un emoliente proporciona los beneficios funcionales de aumentar la suavidad de la piel y reducir la apariencia de las líneas finas y arrugas gruesas. Ejemplos incluyen miristato de isopropilo, petrolato de isopropilo, siliconas (por ejemplo, meticona, dimeticona), aceites, aceites minerales, ésteres de ácido graso, etilhexanoato de cetilo, benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅, isostearato de isopropilo, dimer dillinoato de diisopropilo, o cualquiera de las mezclas de los mismos. El emoliente puede estar preferiblemente presente de aproximadamente 0.1% en peso a

aproximadamente 50% en peso del peso total de la composición.

5 Un difusor óptico es una partícula que cambia la optometría superficial de la piel, dando por resultado una borrosidad visual y suavizado de, por ejemplo, líneas y arrugas. Ejemplos de difusores ópticos que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, nitruro de boro, mica, nailon, polimetilmetacrilato (PMMA), polvo de poliuretano, sericita, sílice, polvo de silicona, talco, Teflon®, dióxido de titanio, óxido de zinc, o cualquier mezcla de los mismos. Cuando está presente, el difusor óptico puede estar presente de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la composición.

10 Un protector solar para proteger la piel del daño de rayos ultravioleta también se puede incluir. Protectores solares preferidos son aquellos con una amplia gama de protección de UVB y UVA, tal como octocrileno, avobenzona (Parsol 1789), metoxicinnamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, homosilato, benzofenona, derivados de alcanfor, óxido de zinc, y dióxido de titanio. Cuando está presente, el protector solar puede comprender de aproximadamente 0.01% en peso a aproximadamente 70% en peso de la composición.

15 Un anti-oxidante funciona entre otras cosas, para depurar radicales libres de la piel para proteger la piel de agresores ambientales. Ejemplos de anti-oxidantes que se pueden usar en las presentes composiciones incluyen compuestos que tienen funciones hidroxifenólicas, tal como ácido ascórbico y sus derivados/ésteres; alfa-hidroxiácidos; beta-caroteno; catequinas; curcumina; derivados de ácido ferúlico (por ejemplo ferulato de etilo y ferulato de sodio); derivados de ácido gálico (por ejemplo, galato de propilo); licopeno; ácido redúctico; ácido rosmarínico; ácido tánico; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados (por ejemplo, acetato de tocoferol); ácido úrico; o cualquier mezcla de los mismos. Otros anti-oxidantes adecuados son aquellos que tienen una o más funciones de tiol (-SH), en forma ya sea reducida o no reducida, tal como glutatona, ácido lipoico, ácido tioglicólico, y otros compuestos de sulfidriilo. El anti-oxidante puede ser inorgánico, tal como bisulfitos, metabisulfitos, sulfitos, u otras sales inorgánicas y ácidos que contienen azufre. Composiciones de la presente invención pueden comprender un anti-oxidante preferiblemente de manera aproximada de 0.001% en peso a aproximadamente 10% en peso, y más preferiblemente de manera aproximada de 0.01% en peso a aproximadamente 5% en peso, del peso total de la composición.

25

Ejemplos

Ejemplo 1. Disminución en la Síntesis de Melanina al Inhibir la Afluencia de Calcio

30 Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de inhibir la afluencia de calcio en las células productoras de pigmentos. Se diseñó un experimento para medir el calcio intracelular en las células de melanoma B16 usando Equipos de Ensayo de Calcio Fluo-4 NW (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Líneas de células de melanoma de ratón B16 (ATCC, cat. #: CRL-6475) se desarrollaron en cajas tratadas de cultivo de tejido de 96 cavidades en un medio de crecimiento. Antes del tratamiento del calcio, se removió el medio de crecimiento de los cultivos de células B16 y 100 μ l de la solución de carga de tinte se adicionaron rápidamente a cada cavidad de una placa de 96 cavidades. Las placas se incubaron a 37 C durante 35 minutos, luego a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Se removió la solución amortiguadora de tinte y las placas se lavaron una vez con 1 X PBS y se reemplazaron con una solución amortiguadora de ensayo que contiene calcio (y se formó de acuerdo con las indicaciones del fabricante) junto con un compuesto de prueba. Los compuestos de prueba usados fueron: 100 μ M de 2-APB, un inhibidor de afluencia de calcio conocido, y fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden concentraciones diferentes de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo 0.1% de péptido formado en complejo de zinc. El vehículo (solución amortiguadora de ensayo sin un compuesto de prueba) se usó como un control.

40

45 Se midió la fluorescencia usando un lector de microplacas en longitudes de onda de excitación/emisión de 485nm/530nm, respectivamente. El lector se ajustó para leer la fluorescencia cada 30 segundos durante un período de 5 minutos. Al final de los 5 minutos, la afluencia de ión de calcio se estimuló por la adición de Thapsigargin a la solución amortiguadora de ensayo, para dar una concentración final de 1 μ M en cada cavidad. La solución amortiguadora de ensayo sin Thapsigargin se usó como un control negativo. El lector de microplacas de fluorescencia se ajustó para tomar las medidas de fluorescencia cada 30 segundos durante un período de 30 minutos, nuevamente en longitudes de onda de excitación/emisión de 485nm/530nm, respectivamente. Las unidades de fluorescencia se graficaron contra el tiempo (en minutos) para dar una gráfica de afluencia de calcio. El efecto de 2APB o fracción de péptido modificado contra el control se comparó usando el área bajo la curva del pico de afluencia de calcio.

50

55 Se observó que 100 μ M del tratamiento de 2-APB inhibió la entrada de calcio en las células por 86%. Adicionalmente, se observó inesperadamente que el tratamiento de células de pigmento B16 con fracción de péptido modificado que comprende 0.1% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 también inhibió la entrada de calcio en las células, y lo hizo de esta manera por aproximadamente 45%.

Después, los efectos de 2-APB y las fracciones de péptido modificado que tienen un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 en la síntesis de melanina se examinaron en células B16. Líneas de células

de melanoma de ratón B16 (ATCC, cat. #: CRL-6475) se desarrollaron en cajas tratadas de cultivo de tejido de 96 cavidades (Falcon) y se trataron con un compuesto de prueba para determinar su capacidad de modular la formación de pigmento (síntesis de melanina). Específicamente, las células se expusieron a 100 μ M de 2-APB o fracciones de péptido de levadura modificada que comprende diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo 1% y 0.1% de péptido formado en complejo de zinc, durante siete (7) días. Después del período de tratamiento, el nivel de melanina sintetizada se cuantificó usando un lector de microplacas Packard a 540nm.

Después de cuantificar la cantidad de melanina sintetizada, se determinó la viabilidad celular usando el método de conversión MTT. El método de conversión MTT mide la reducción de tinte MTT de una sal de tetrasolio, soluble en agua, amarilla, a un precipitado de formazán insoluble azulado-morado por enzimas de deshidrogenasa microsomales dependientes de NAD(P)H, que solamente funcionan en células viables. La intensidad del color azul de esta manera es indicativa de la viabilidad celular. Después de la cuantificación de síntesis de melanina, los cultivos se expusieron a la solución de tinte MTT con una concentración de 1 mg/ml durante tres horas. El material de formazán se solubilizó con alcohol reactivo (95% de etanol: 5% de isopropanol) y se agitó en un agitador orbital durante 15 minutos. La captación de tinte MTT y la conversión por las células viables se determinó al medir el formazán extraído a 570nm usando un lector de micro-placa Packard.

Después de normalizar la viabilidad celular, la pigmentación total luego se calculó, y se expresó como un porcentaje de actividad de control. Se observó sorprendentemente que el 2-APB inhibió la síntesis de melanina por 77%; y 0.1% y 1% del péptido formado en complejo de zinc mostró efectos inhibidores de 27% y 52%, respectivamente, relativo al control ($p < 0.05$). Los resultados sugieren que las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 y/u otros inhibidores de afluencia de calcio, se pueden usar para reducir la hiperpigmentación, por ejemplo, cuando se aplican tópicamente a la piel hiperpigmentada.

Ejemplo 2. Disminución en la Producción de TNF α por Fracciones de Péptido de Levadura modificada

Fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de disminuir la producción de TNF α , que se sabe que se implica en la inflamación. Las células de Queratinocitos Epidérmicos Humanos se cultivaron en un medio de crecimiento en placas de 6 cavidades a 37 °C y CO₂ al 5% durante 48 horas. Las células se trataron con 1 mL de medio de crecimiento que contiene 10ng/mL de acetato de forbol miristilo (PMA) para estimular el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF α). Las células también se co-trataron con fracciones de péptido de levadura modificada que comprende diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo 0.1% y 1% de péptido formado en complejo de zinc.

Después de 6 horas de incubación a 37 °C, el medio de cultivo se recolectó y se analizó para niveles de TNF α usando un equipo ELISA (Quantikine Human TNF- α /TNFSFIA, R&D Systems). Se observó el tratamiento con las fracciones de péptido modificado que comprenden 0.1% y 1% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 inhibió la inducción de TNF α mediante PMA por 25% y 46%, respectivamente ($p < 0.05$). Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 pueden reducir la inflamación y dan por resultado mejoras de los síntomas asociados con las condiciones inflamatorias de la piel.

Ejemplo 3. Disminución en la Expresión de PPAR- γ por Fracciones de Péptido de la Levadura Modificada

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de disminuir la expresión de PPAR- γ , que se sabe que se implica en la producción y almacenamiento de lípidos. La expresión génica de PPAR- γ se supervisó usando un sistema de ensayo reportero de luciferasa. Este sistema de ensayo implica la secuencia promotor de PPAR- γ enlazada a la región de codificación de enzima luciferasa. El nivel de actividad de luciferasa es indicativo de la actividad de expresión génica del promotor PPAR- γ . El reportero PPAR- γ se construyó al insertar tres copias de elemento de PPAR [(ACO)3J] en el vector pGL3. Los constructos luego se transfectaron en células CV-1.

Las células CV-1 se colocaron en placas de 24 cavidades en una densidad de 60% en un medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10% (deslipidado). Después de alcanzar 85% de confluencia, las células se transfectaron usando una mezcla de transfección con LipofectAMINE y Reactivo Plus. La mezcla de transfección contuvo el constructo reportero PPAR- γ (ACO3-tk) (100 ng/cavidad), así como también el plásmido PPAR- γ (100 ng/cavidad) y un plásmido de referencia pRL-NUL (10 ng/cavidad). Los constructos de plásmido se mezclaron inicialmente con 20 μ l de Reactivo Plus, diluido en 750 μ l de suero y medio sin anti-biótico durante 15 minutos a RT, y luego se mezclaron con 30 μ l de Reactivo LipofectAMINE, diluido en 5 ml del mismo medio, durante 15 minutos adicionales. Los complejos de transfección finales (1.5 ml/por cavidad) se adicionaron a una monocapa de las células CV-1. Después de una incubación de 3 horas, el medio se reemplazó por medio de cultivo normal y se incubó durante toda la noche en una incubadora humidificada a 37 °C con CO₂ al 5.0%.

Las células transfectadas se trataron con fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo una composición que comprende 0.004% de péptido formado en complejo de zinc. Como un control positivo, las células se trataron con ciglitazona a 10 μ M; como un control negativo, las células se trataron con el vehículo sin ningún extracto de levadura estresada. Las células tratadas se cultivaron durante 24 horas adicionales, se lavaron una vez con solución salina amortiguada con fosfato, y se lisaron en 100 μ l de solución amortiguadora de lisis celular al agitar suavemente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los lisados celulares se recolectaron al raspar después de una incubación de 3 horas a -80°C. Todos los experimentos se condujeron en triplicado y se incluyeron controles positivos o negativos apropiados.

Se determinó la actividad de luciferasa con un Sistema de Ensayo Reportero Dual-Luciferase (Promega) como se describe por el fabricante. Este sistema contuvo dos sustratos, usados para determinar la actividad de dos luciferasas secuencialmente. La actividad de luciferasa de luciérnaga, que representó la actividad del gen reportero, se inició al mezclar una alícuota de lisado (10 μ l) con el Reactivo de Ensayo de Luciferasa II. Luego la luminiscencia de la luciérnaga se enfrió rápidamente y la luminiscencia Renilla se activó simultáneamente al adicionar Reactivo Stop & Glo a la placa de muestra. Se calculó la relación de la señal de luminiscencia de luciérnaga sobre la señal de luminiscencia de Renilla de cada muestra y las relaciones de señal de las cavidades tratadas con extracto a aquellas de las cavidades tratadas con vehículo se registraron como un plegamiento de inducción (>1) o supresión (<1).

En las pruebas por triplicado, la adición de una fracción de péptido modificado que comprende 0.004% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se descubrió que disminuye la expresión del gen reportero por 30% ($p < 0.05$), indicando una disminución de 30% en la expresión de PPAR- γ . Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 pueden controlar la producción de lípidos, por ejemplo reducir la sobreproducción y/o celulitis.

Ejemplo 4. Incremento en la Síntesis de Colágeno por Fracciones de Péptido de Levadura Modificada

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de incrementar la síntesis de colágeno, específicamente, procolágeno I componente de matriz dérmica que se sabe que se reduce en el envejecimiento de la piel. Los fibroblastos dérmicos humanos (Cascade Biologies) se cultivaron en placas de cultivo tejido de 96 cavidades en 200 μ l de medio de crecimiento (DMEM, FBS al 5%, L-Glut al 1%, y 1% de antibióticos) y se incubó durante 24 horas a 37°C. Las células se trataron con fracciones de péptido de levadura modificada que comprende diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 diluido en medio de crecimiento, incluyendo fracciones que comprenden 0.1% de péptido formado en complejo de zinc diluido en el medio de crecimiento, y se incubaron durante 72 horas a 37°C. Después de este período de tiempo, el medio acondicionado se recolectó y se sometió a ensayo para los niveles de procolágeno I, una forma de precursor de colágeno I, como se plantea en la presente.

El procolágeno 1 se midió usando un inmunoensayo de ELISA de emparejado de fase sólida (Procollagen Type-I C-Peptide EIA Kit) adquirido de Takara Bio EUA, WI, EUA, siguiendo las instrucciones del fabricante. Una fracción de péptido de levadura modificada que comprende 0.1% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 estimuló el procolágeno I por 20.5%. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede incrementar la síntesis de colágeno y de esta manera los niveles de colágeno en la piel, impidiendo y/o mejorando en consecuencia signos no deseados de envejecimiento de la piel.

Ejemplo 5. Disminución en la Actividad de Colagenasa por Fracciones de Péptido de Levadura Modificada

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprenden SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de disminuir la actividad de metaloproteinasa. Específicamente, se usó el equipo de ensayo de Gelatinasa/Colagenasa Enzcheck (E-12055) hecho por Molecular Probes. Este ensayo usa un sustrato de gelatina DQ que se ha etiquetado con sondas moleculares de tinte BODIPY FL tal que la fluorescencia de conjugado se ha enfriado rápidamente. En la digestión del sustrato de colágeno, se revela la fluorescencia. La colagenasa usada en este ensayo fue la metaloproteinasa purificada de *Clostridium histolyticum*.

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprende diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo 1% de péptido formado en complejo de zinc, se aplicaron a este ensayo para determinar su capacidad de inhibir la metaloproteinasa de la digestión del sustrato de gelatina con DQ. Una disminución en la emisión de fluorescente de la mezcla de reacción es indicativa de inhibición. Las reacciones se incubaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante una hora. Las lecturas se tomaron usando un lector de microplacas de fluorescencia en las longitudes de onda de excitación/emisión de 485nm/530nm, respectivamente.

Se observó que las fracciones de péptido modificado que comprende 1% de péptido formado en complejo de zinc

que comprende SEQ ID NO: 1 disminuyó la actividad de metaloproteinasa por 20%. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprende un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede disminuir la actividad de metaloproteinasa, reduciendo en consecuencia la pérdida de colágeno y características no deseadas asociadas del envejecimiento de la piel, por ejemplo, al reducir la pérdida de firmeza y volumen de la piel.

Ejemplo 6. Incremento en el Ácido Hialurónico por Fracciones de Péptido de Levadura Modificada

Las fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de incrementar la producción de ácido hialurónico, específicamente en fibroblastos dérmicos. Los fibroblastos dérmicos humanos (Cascade Biologies) se cultivaron en placas de cultivo de tejido de 96 cavidades en 200 µl del medio de crecimiento (DMEM, 5% de FBS, 1% de L-Glut, y 1% de antibióticos) y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Las células tratadas con fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se diluyeron en el medio de crecimiento, incluyendo fracciones que comprenden 0.01% de péptido formado en complejo de zinc diluidos en medio de crecimiento, y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Después de este período de tiempo, el medio acondicionado se recolectó y se sometió a ensayo para los niveles de ácido hialurónico, usando un equipo de ensayo adquirido de Corgenix, Inc., CO, EUA, siguiendo las instrucciones del fabricante.

Se observó que las fracciones de péptido modificado que comprenden 0.01% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 estimularon la síntesis de ácido hialurónico por 100%. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de de péptido de levadura modificada que comprenden un de péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 pueden incrementar la producción de ácido hialurónico, reduciendo en consecuencia una o más de las características no deseadas asociadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, al mejorar la hidratación y resiliencia de la piel.

Ejemplo 7. Incremento en la Actividad de Calicreínas por Fracciones de Péptido de Levadura Modificada

Fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 se sometieron a prueba *in vitro* para la capacidad de incrementar la actividad enzimática de un miembro de la familia KLK, específicamente, KLK5 recombinante humana (rh). El KLK5 humano recombinante (R&D Systems; Cat No. 1108-SE) se preincubó con fracciones de péptido de la levadura modificada que comprende diferentes concentraciones de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1, incluyendo 0.1%, 0.01%, y 0.001% de péptido formado en complejo de zinc. Después del pre-tratamiento, la actividad de KLK5 se evaluó al medir la velocidad de la escisión del enlace de péptido de un sustrato sintético. El sustrato se conjugó a un grupo fluorescente enfriado rápidamente (Boc-V-P-R-AMC Fluorogenic Peptide Substrate, R&D Systems, Cat No. ES011), de modo que la escisión del enlace de péptido adyacente, la fluorescencia se revela, dando por resultado una emisión medible en una longitud de onda de 612nm cuando se excitó en una longitud de onda de 340nm. Un incremento en la lectura de fluorescencia indica la actividad de rhKLK5 incrementada.

Se observó que las fracciones de péptido modificado que comprenden 0.1%, 0.01%, y 0.001% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 estimularon la actividad de KLK5 por 23%, 27% y 31% respectivamente, dando sorprendentemente una dosis-respuesta inversa. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de metal que comprende SEQ ID NO: 1 puede incrementar la actividad de KLKs, aumentando en consecuencia la exfoliación y reduciendo una o más características no deseadas asociadas con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, al mejorar el lustre y/o brillo de la piel.

Ejemplo 8: Formulación Aclaradora de la Piel y/o De Esencia Anti-Envejecimiento

Las composiciones cosméticas ejemplares que comprenden fracción de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan en la forma de una esencia que encuentra uso en aplicaciones anti-envejecimiento y/o aclaradoras de la piel.

Agua	qs
Glicerina	2-10%
Pentilenglicol	2-5%
EDTA de Disodio	0.2%
Poliacrilato de sodio	0.2-2%
Sílice	0.2-2%

Péptido formado en complejo de Zn ²⁺	0.001-2%
Fenoxietanol	0.1-1%

Ejemplo 9: Formulación Aclaradora de la Piel y/o de Esencia Anti-Envejecimiento

Composiciones cosméticas ejemplares adicionales que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan nuevamente en la forma de una esencia que encuentra uso en aplicaciones anti-envejecimiento y/o aclaradoras de la piel.

5

Agua	qs
Glicerina	2-10%
Pentilenglicol	2-5%
EDTA de Disodio	0.2%
Poliacrilato de sodio	0.2-2%
Sílice	0.2-2%
Péptido formado en complejo de Zn ²⁺	0.001-2%
Glucósido de Ascorbilo	0.001-2%
Fenoxietanol	0.1-1%

Ejemplo 10: Formulación Aclaradora de la Piel y/o en Crema Anti-Envejecimiento

Las composiciones cosméticas ejemplares que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan en la forma de una crema que encuentra uso en aplicaciones anti-envejecimiento y/o aclaradoras de la piel.

10

Agua	qs
Glicerina	2-10%
EDTA de Disodio	0.2%
Péptido formado en complejo de Zn ²⁺	0.001-2%
Glucósido de Ascorbilo	0.001-2%
Ascorbato de tetrahecildecilo	0.00001-2%
Extracto de Raíz de Zanahoria	0.001-2%
Extracto de semilla de soja	0.001-1%
Carbopol	0.1-2%
Lecitina hidrogenada	0.1-1%
Caprilato de cetilo	2-15%
Fenoxietanol	0.1-1%

Ejemplo 11: Formulación Aclaradora de la Piel y/o en Crema Diurna SPF 20 Anti-Envejecimiento

Composiciones cosméticas ejemplares que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan en la forma de una crema diurna que encuentra uso en aplicaciones anti-envejecimiento y/o aclaradoras de la piel, y además proporciona SPF 20.

15

Agua	qs
Glicerina	2-10%

EDTA de Disodio	0.2%
Péptido formado en complejo de Zn ²⁺	0.001-2%
Glucósido de Ascorbilo	0.001-2%
Ascorbato de tetrahecildecilo	0.00001-2%
Extracto de Raíz de Zanahoria	0.001-2%
Extracto de semilla de soja	0.001-1%
Carbopol	0.1-2%
Glucósido de cetearilo	0.5-3%
Metoxicinamato de etilhexilo	5-10%
Benzofenona-3	1-5%
Salicilato de octilo	3-5%
Metoxidibenzoilmetano de butilo	1-5%
Fenoxietanol	0.1-1%

Ejemplo 12: Formulación Limpiadora de Espuma Exfoliante

Composiciones cosméticas ejemplares que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan en la forma de un limpiador de espuma que actúa adicionalmente para aumentar la exfoliación durante la limpieza.

5

Agua	qs
Ácido esteárico	15-35%
Hidróxido de Potasio	4-8%
Péptido formado en complejo de Zn ²⁺	0.001-2%
Fenoxietanol	0.1-1%

Ejemplo 13: Formulación Aclaradora de la Piel y/o de Esencia anti-Envejecimiento

Composiciones cosméticas ejemplares que comprenden fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden un péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 para aplicación tópica a la piel se proporcionan a continuación. Las composiciones se proporcionan en la forma de una esencia que encuentra uso en aplicaciones anti-envejecimiento y/o aclaradoras de la piel.

10

Agua	qs
Glicerina	2-10%
Humectantet	2-5%
Agente quelante	0.2%
Espesante	0.2-2%
Sílice	0.2-2%
Péptido formado en complejo	0.001-2%
Conservador	0.1-1%

Se preparan varias formulaciones de acuerdo con esta fórmula donde el péptido formado en complejo con calcio (Ca²⁺), cobre (Cu²⁺), magnesio (Mg²⁺), manganeso (Mn²⁺), níquel (Ni²⁺), y hierro (Fe²⁺). Cada formulación se aplica tópicamente a la piel en necesidad de despigmentación, incluyendo la piel afectada por hiperpigmentación.

Ejemplo 14: Los Lisados de Levadura Estresada con UV no Lograron Disminuir la Síntesis de Melanina

5 El extracto de levadura estresada con UV no logró mostrar ninguna reducción significativa de la síntesis de melanina. Las pruebas comparativas para disminuir la síntesis de melanina en las células de pigmento se condujeron para los extractos de levadura estresada con UV descritos en la patente norteamericana No. 5,643,587 y las fracciones de péptido de levadura modificada de la presente invención. Cuando las células de pigmento se expusieron al extracto de levadura estresada con UV, en concentraciones de 0.1%, 0.01% y 0.001%, los niveles de melanina cambiaron por +2%, -6% y - 8%. Estos resultados indican que este extracto de levadura no posee la capacidad de modular los niveles de melanina en este sistema.

10 Por otra parte, cuando las células de pigmento se expusieron a fracciones de péptido de levadura modificada que comprenden 1% y 0.1% de péptido formado en complejo de zinc que comprende SEQ ID NO: 1 de la presente invención, hubo una reducción apreciable en la síntesis de melanina bajo las mismas condiciones de prueba. Como se reporta en el Ejemplo 1 en lo anterior, el 0.1% y 1% de la composición de péptido formado en complejo de zinc inhibió la síntesis de melanina por 27% y 52%, respectivamente. Los resultados indican los beneficios aclaradores sorprendentes de las composiciones inventivas comparadas con los extractos de levadura estresada con UV de la técnica anterior, en particular las capacidades de disminución de la síntesis de melanina de las fracciones de péptido de levadura modificada de extractos de levadura estresada con UV que contiene un péptido que comprende SEQ ID NO: 1 como la fracción dominante y formado en complejo con iones de zinc.

20 Los términos usados en la presente tienen sus significados ordinarios y acostumbrados en la técnica, a menos que se especifique de otra manera. Todos los porcentajes en pesos referidos en la presente se dan en términos de de "% en peso" o "% en peso" de la composición total, que se refiere al porcentaje en peso de la formulación total después de la adición de cualquiera de los portadores, solventes, emolientes, otros componentes antes de la aplicación a la piel (o cabello), a menos que se indique de otra manera.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una cantidad eficaz de una fracción de péptido de levadura modificada que comprende la secuencia Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro, o una homóloga de la misma que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras, en un vehículo cosméticamente aceptable,
- 5 donde dicho péptido u homólogo del mismo se ha modificado mediante formación en complejo con iones de zinc, y donde dicho péptido formado en complejo de metal está presente en una cantidad suficiente para disminuir la síntesis de melanina en dicha área de piel hiperpigmentada para uso en un método con el fin de tratar la hiperpigmentación que comprende la aplicación tópica a un área de piel hiperpigmentada.
- 10 2. Una composición tópica, que comprende de un 0.001% en peso a un 5% en peso de una fracción de péptido de levadura modificada que comprende la secuencia Phe-Val-Ala-Pro-Phe-Pro, o una homóloga de la misma que tiene una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras, en un vehículo cosméticamente aceptable, donde dicho péptido u homólogo del mismo se ha modificado mediante formación en complejo con iones de zinc, en un vehículo cosméticamente aceptable; donde dicha composición tópica se encuentra en forma de loción, crema, ungüento de esencia, gel o barra.